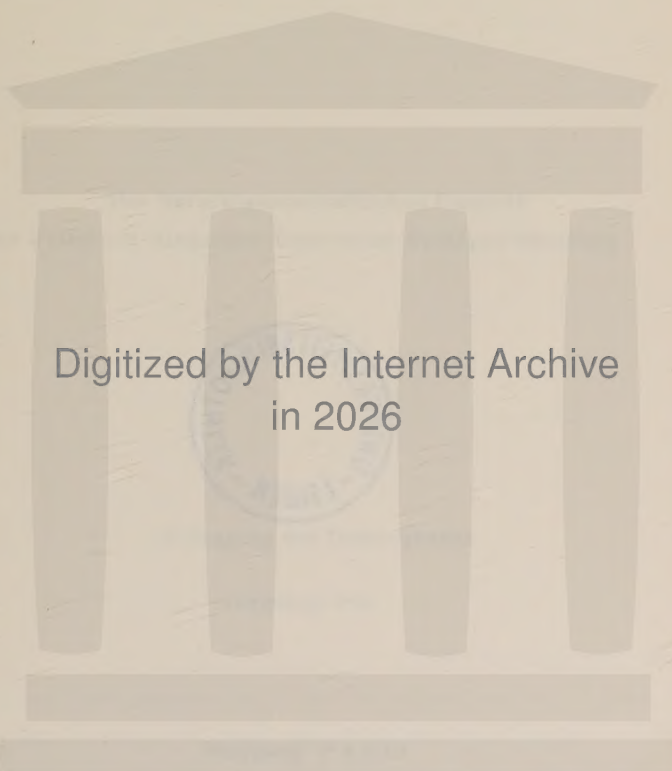


Über die
Darstellung von Isoflavanonen
und ihre Umsetzung zu
Isoflavenen und Isoflavanen

von
Wolfgang Pauli
aus Wuppertal-Elberfeld

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0003



Über die Darstellung von Isoflavanonen und ihre

Umsetzung zu Isoflavenen und Isoflavanen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Wolfgang P a u l i

aus

Wuppertal-Elberfeld

1965

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Februar 1965

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. E r n s t

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 1962
bis Dezember 1964 im Institut für angewandte Chemie der
Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n,
danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein
stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wert-
volle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
-----------------	---

Theoretischer Teil

Zur Kenntnis von Isoflavonen und Isoflavanonen	3
Isoflavanone, einfachste Grundstruktur der Rotenoide	4
Zusammenhang zwischen Struktur und Wirksamkeit	4
Geplante Isoflavanon-Synthesen	5
A.) Isoflavon-Verbindungen ohne Substituenten in 2-Stellung. .	6
B.) Isoflavanon-Verbindungen ohne Substituenten in 2-Stellung	10
a) LiAlH_4 -Tieftemperatur-Reduktionen, NaBH_4 - Reduktionen und Formaldehyd-Kondensationen	10
b) Bildung von 7-Methoxy-isoflavanon mit Tropa- und Atropasäure	14
C.) 2-Methyl-isoflavone und -isoflavanone	16
D.) Isoflavon-2-carbonsäure-Verbindungen	19
E.) 4-Alkyl-isoflavene und -isoflavane	22
F.) 2,3-Diphenyl-thionaphthene	28
UV-Absorptions-Spektren	31

Experimenteller Teil

A.) <u>In 2-Stellung unsubstituierte Isoflavon-Verbindungen</u>	
1.) <u>Ausgangsmaterialien</u>	
Kaliumäthylloxalat	37
Äthoxalylchlorid	37
4-Methoxy-acetophenon	38
4-Methoxy-2-benzyloxy-acetophenon	39
4-Methoxy-2-benzyloxy-benzaldehyd ..(XXXVI).....	41

2. 4-Dinitrophenylhydrazon von (XXXIV)	41
2-Phenyl-4-(4-methoxy-2-benzyloxy-benzyliden-) oxazolinon-(5) (XXXVIII)	41
4-Methoxy-2-benzyloxy-phenyl-essigsäure-nitril (XLI) ...	42
2-Methyl-4-(4'-methoxy-2'-benzyloxy-) benzyliden-oxazolinon-(5) (XXXVII)	44
4-Methoxy-phenylessigsäure (Id)	44
4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylthioessigsäure-morpholid...	46
4-Methoxy-2-benzyloxy-phenyl-essigsäure (Ie)	48
4-Methoxy-2-hydroxy-phenylessigsäure-methylester	50
7-Methoxy-4-methyl-chromen-(3)	50
2.) <u>Desoxybenzoine</u>	
2. 4-Dihydroxy-3', 4'-dimethoxy-desoxybenzoin (IIa)	52
2-Hydroxy-4. 3'. 4'-trimethoxy-desoxybenzoin (IIIa)	53
2. 4-Dihydroxy-desoxybenzoin (IIb)	54
2-Hydroxy-4-methoxy-desoxybenzoin (IIIb)	54
2. 4-Dihydroxy-2', 4'-dimethoxy-desoxybenzoin (IIc)	55
2-Hydroxy-4. 2'. 4'-trimethoxy-desoxybenzoin (IIIc)	56
Ononetin (IID)	57
2-Hydroxy-4. 4'-dimethoxy-desoxybenzoin (IIId)	57
3.) <u>Isoflavone</u>	
7. 3'. 4'-Trimethoxy-isoflavin (IVa)	58
7-Methoxy-isoflavin (IVb)	59
7. 2'. 4'-Trimethoxy-isoflavin (IVc)	62
7. 4'-Dimethoxy-isoflavin (IVd)	63
B.) <u>In 2-Stellung unsubstituierte Isoflavanone und Isoflavanole</u>	
7. 3'. 4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIa)	64
7-Methoxy-isoflavanon (VIIIb)	65
a) Ringschluß mit Atropasäure	65
Atropasäure-Darstellung	67
b) Ringschluß mit Tropasäure	67

c)	Formaldehyd-Kondensation mit IIIb	69
a')	2-Hydroxy-4-methoxy- ω -phenyl- ω -hydroxy- methyl-acetophenon (VIb)	69
	Oxim	70
	Phenylurethan	70
b')	7-Methoxy-4-acetoxy-isoflaven-(3) (VIIb)	71
c')	Alkalische Verseifung von VIIb zu VIIIb	72
c'')	Saure Verseifung von VIIb	72
d)	Durch Tieftemperatur-Hydrierung von IVb mit LiAlH_4	73
	2-Hydroxy-4-methoxy- ω -hydroxymethyl- ω -[(2,4-dimethoxy-) phenyl]-acetophenon (VIc)	74
	7,2',4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIc)	75
a)	Aus VIc	75
	Oxim von VIIIc	76
	2,4-Dinitrophenylhydrazon von VIIIc	77
b)	Durch Tieftemperatur-Hydrierung aus dem Isoflavon(IVc) mit LiAlH_4	78
	7,4'-Dimethoxy-isoflavanon (VIIIId)	79
a)	Durch Formaldehyd-Kondensation mit IIId, Acetylierung und Verseifung	79
b)	Durch Tieftemperatur-Reduktion des Isoflavons IVd ...	81
	4-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxy-isoflavan (Va)	81
	Hydrierungsversuche mit IVb	82
a)	Mit NaBH_4 zu 4-Hydroxy-7-methoxy-isoflavan- (trans-3,4) (Vb)	82
b)	Katalytisch mit Kuhn-Katalysator	83
	4-Hydroxy-7,2',4'-trimethoxy-isoflavan (Vc)	84
	4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-isoflavan (Vd)	84

C.) 2-Methyl-isoflavon-Verbindungen

2-Methyl-7, 3', 4'-trimethoxy-isoflavon (XVa)	85
Oxim von XVa	86
4, 3', 4'-Trimethoxy- α , 2-bis-acetoxy-stilben (XIVa)	87
Erfolglose Versuche zur Darstellung von XVa	88
7, 4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavon (XVb)	90
4, 4'-Dimethoxy- α , 2-bis-acetoxy-stilben (XIVb)	91
7, 3', 4'-Trimethoxy-2-methyl-isoflavanon (XVIa)	92
2, 4-Dinitrophenylhydrazon von XVIa	93
7, 4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon-(cis-2, 3) (XVIb)	93
7, 4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon-(trans-2, 3) (XVIb') .	95
Oxim von XVIb'	95
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavan (XVII) mit	
LiAlH ₄ aus XVb	96
3-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavanon	96
Acetat	96
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavan (XVII) mit	
NaBH ₄ aus XVb	97

D.) Isoflavon-2-carbonsäure-Verbindungen

7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure-	
äthylester (XXIIIa).....	98
2-Hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-isoflavanon-2-carbonsäure-	
äthylester (XXII)	100
7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure (XXIV)	101
Versuche zum intramolekularen Ringschluß von XXIV	103
7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure-methylester	
(XXIIIb) ..	105
4-Hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-2-carboxy-isoflavan (XXV).	106
a) Katalytische Hydrierung in Alkohol	106
b) Katalytische Hydrierung in Methanol	107
Ringschlußversuche	107
Wasserabspaltungsversuche	108

4-Hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-isoflavan-2-carbonsäure-methylester (XXVI)

a) Durch Methylierung von XXV	109
b) Versuche zur Hydrierung von XXIIIb	109

E.) 4-Alkyl-isoflavene und -isoflavane

4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-4-vinyl-isoflavan-(cis-3, 4) (IXa)	112
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-4-äthyl-isoflavan-(cis-3, 4) (Xa)	
a) Durch Reduktion von IXa	113
b) Durch Grignardierung von VIIIId	114
7, 4'-Dimethoxy-4-äthyl-isoflaven-(3) (XIa)	115
7, 4'-Dimethoxy-4-äthyliden-isoflavan (XIIa)	117
Abbau von XIIa zu VIIIId	118
Umlagerung von XIIa zu XIa	120
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-4-allyl-isoflavan-(cis-3, 4) (IXb)	120
Wasserabspaltung aus IXb	121
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-4-allyl-isoflavan-(trans-3, 4) (IXb')	122
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-4-n-propyl-isoflavan- (cis-3, 4) (Xb)	123
4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-4-n-propyl-isoflavan- (trans-3, 4) (Xb')	124
7, 4'-Dimethoxy-4-n-propyl-isoflaven-(3) (XIIb)	
a) Aus VIIIId mit n-Propylmagnesiumjodid	125
b) Aus Xb	126
c) Aus Xb'	127
d) Aus IXb'	127
7, 4'-Dimethoxy-4-äthyl-isoflavan-(cis-3, 4) (XIIIa)	128
a) Aus XIa	128
b) Aus XIIa	129
7, 4'-Dimethoxy-4-n-propyl-isoflavan-(cis-3, 4) (XIIIb)	
a) Aus IXb	129
b) Aus IXb'	130

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-4-allyl-isoflavan- (cis-2,3)-(cis-3,4) (XVIII)	130
7,4'-Dimethoxy-2-methyl-4-n-propyl-isoflaven-(3)(XXa)	
a) Aus XVIb mit n-Propylmagnesiumjodid	131
b) Aus XVIII	133
1.) 4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-4-n-propyl- isoflavan-(cis-2,3)-(cis-3,4) (XIX)	133
2.) Wasserabspaltung aus XIX	134
7,4'-Dimethoxy-2-methyl-4-n-propyl-isoflavan- (cis-2,3)-(cis-3,4) (XXI)	135

F.) 2,3-Diphenyl-thionaphthene

4-Hydroxy-desoxybenzoine (XXX)	136
4-Acetoxy-desoxybenzoin (XXXIa)	136
4-Methoxy-desoxybenzoin (XXXIb)	137
4-Acetoxy-desylbromid (XXXIIa)	138
4-Methoxy-desylbromid (XXXIIb)	139
[3-Methoxy-phenyl] - [4-hydroxy-desyl] -sulfid (XXXIIIa)	139
6-Methoxy-2-phenyl-3 [(4-hydroxy)-phenyl] -thionaphthen (XXXIVa)	140
6-Methoxy-2-phenyl-3- [(4-acetoxy)-phenyl] - thionaphthen (XXXIVc)	142
6-Methoxy-2-phenyl-3- [(4-methoxy)-phenyl] - thionaphthen (XXXIVb)	
a) Durch Methylierung von XXXIVa	142
b) Durch Ringschluß von XXXIIIb	143
6-Methoxy-2-phenyl-3- [4-(β -N, N-diäthylamino-äthoxy)- phenyl] -thionaphthen (XXXIVd)	144
Hydrobromid von XXXIVd	146
Bioxalat von XXXIVd	146
3,5-Dinitrobenzoat von XXXIVd	147

Literaturverzeichnis	148
Lebenslauf	155

Zusammenfassung

Durch Tieftemperatur-Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lassen sich sowohl 2-unsubstituierte als auch die schwieriger reduzierbaren 2-Methyl-isoflavone mit guten Ausbeuten zu Isoflavanonen hydrieren.

Durch Kondensation von o-Hydroxy-desoxybenzoinen mit Formaldehyd und anschließenden Ringschluß ließen sich in 2-Stellung unsubstituierte Isoflavanone glatt in größeren Mengen herstellen.

Aus Tropa- sowie Atropasäure und Resorcinmonomethyläther bildete sich in Fluorwasserstoff 7-Methoxy-isoflavanon in geringer Ausbeute.

Ein versuchter intramolekularer Ringschluß von 7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavan-2-carbonsäure und von 4-Hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-isoflavan-2-carbonsäure gelang nicht.

Grignardierungen von Isoflavanonen mit Allyl- bzw. Vinylmagnesiumbromid wurden erfolgreich durchgeführt.

Nach der Grignardierung von 7, 4'-Dimethoxy-isoflavanon mit Äthyl- bzw. Propylmagnesiumjodid wurde Wasserabspaltung in die Seitenkette zur entsprechenden Äthyliden- bzw. Propyliden-isoflavan-Verbindung festgestellt. Das 7, 4'-Dimethoxy-4-äthyliden-isoflavan ließ sich mit Methanol/Salzsäure in das 7, 4'-Dimethoxy-4-äthyl-isoflavan-(3) umlagern.

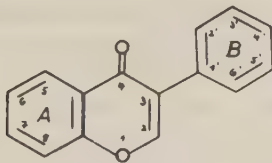
Durch katalytische Hydrierung von Isoflavanolen mit einer Vinyl- oder Allyl-Seitenkette in 4-Stellung ließen sich 4-Äthyl- oder Propylisoflavanole herstellen. Unter Zusatz von Perchlorsäure gelangte man

bei dieser Hydrierung zu bisher unbekannten 4-Äthyl- oder Propylisoflavanen.

2-Phenyl-3- (4-hydroxy)-phenyl -thionaphthen wurde synthetisiert und alkyliert.

THEORETISCHER TEIL

Das Kohlenstoffgerüst der Isoflavone unterscheidet sich von dem der Flavone und Anthocyane durch die Stellung des Phenylrings (Ring B) am Heterocyclus.



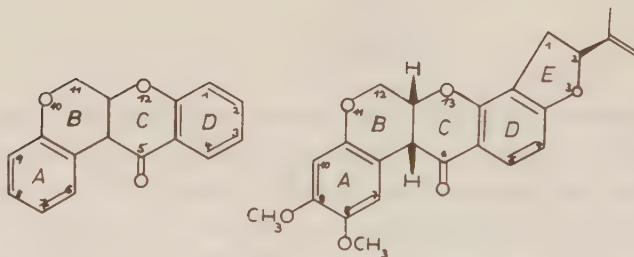
Isoflavone

Die Zahl der bisher nur im Pflanzenreich gefundenen Isoflavone ist im Gegensatz zu dem weitverbreiteten Vorkommen der Flavone und Anthocyane in Pflanzen gering. Während im Jahre 1910 Finckmore⁷⁰⁾ das Prunetin aus der Rinde einer nicht näher bezeichneten Prunus-Art isolierte und dessen Entmethylierungsprodukt erstmals die Formel eines 5, 7, 4'-Trihydroxy-isoflavons zuschrieb, gelang es erst 1925 Baker und Robinson⁷¹⁾ dieses heute als Genistein bezeichnete Isoflavon durch Synthese zu beweisen. Bis 1954 waren erst 15⁷²⁾, bis heute sind etwa 35 natürlich auftretende Isoflavone bekannt⁷³⁾. Die meisten wurden also erst in den letzten Jahren gefunden, als das Interesse an der Chemie, der Biogenese und den physiologischen Eigenschaften dieser Verbindungen eine starke Wiederbelebung erfuhr.

Die in 2, 3-Stellung hydrierten Isoflavonverbindungen, die Isoflavonone, sind, abgesehen von den Rotenoiden und ähnlich gebauten kom-

plexen Ringsystemen mit Isoflavanon-Grundstruktur, erst in jüngster Zeit in der Natur aufgefunden worden. Man kennt, seitdem 1952 N a - r a s i m h a c h a r i und S e s h a d r i ⁷⁴⁾ das Padma~~k~~astein aus *Prunus puddum* isoliert haben, bis 1962 ⁷³⁾ nur vier weitere, natürlich vorkommende Isoflavane.

Die Isoflavone und ihre Abkömmlinge finden sich in der Natur hauptsächlich in der Familie der Papilionaceae (Leguminosae). Die physiologisch bisher bedeutsamsten Derivate sind die als Fischgifte und Insekticide bekannt gewordenen Rotenoide, deren wichtigster Vertreter das Rotenon ist, und denen als chemisches Grundgerüst das aus den vier Ringen ABCD bestehende 5a, 11a-Dihydro-chromeno-[3, 4:b]-chromon gemeinsam ist.



Rotenoid-Grundgerüst

Rotenon

Dieses Grundgerüst hat man für die Fischgiftwirksamkeit der natürlichen Rotenoide verantwortlich gemacht ⁷⁶⁾, doch erst als synthetische Rotenoide zugänglich geworden, und die Hydrierung der Dehydro-rotenone gelungen war ^{24, 75)}, wurde der Zusammenhang zwischen Konstitution, Konformation und Wirksamkeit näher beleuchtet.

Im Munduseron ⁷⁸⁾, das wie alle natürlichen Rotenoide 2 Metho-

xylgruppen am Ring A besitzt, befindet sich an Stelle des Rings E nurmehr eine Methoxylgruppe an C-2 des Grundgerüsts, womit eine Wirkungseinbuße auf 1/10 der Rotenonwirksamkeit einhergeht ⁺⁾ . Eine um eine Methoxylgruppe ärmere, synthetische Verbindung ist ebenso fischtoxisch wie Munduseron ⁺⁾ .

Die Frage, inwieweit bei Vereinfachung des Rotenonmoleküls bis zum Isoflavanon seine physiologische Aktivität beeinflußt wird, und speziell das Problem, welche Bedeutung der heterocyclische Sauerstoff -10 und das C-Atom-11 im Ring B des Grundgerüsts besitzen, gaben den ersten Anstoß zur vorliegenden Arbeit.

Zunächst wurde die Darstellung eines Isoflavanons geplant, das die Substituenten und das Skelett des Munduserons unter Verzicht auf die beiden Glieder 10 und 11 des Rings B trägt. Das entsprechende, nichthydrierte 7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavan IVa war bereits von Se s h a d r i ³⁾ synthetisiert worden. Da jedoch allgemein nur Rotenoide wirksam, dehydrierte Rotenoide, Dehydrorotenoide, aber unwirksam sind, interessierte besonders das Isoflavanon VIIIa. Außerdem sollte ein 7, 2', 4'-Trimethoxy-isoflavanon gebildet werden, das mit einer Sauerstofffunktion in 2'-Stellung seines Rings B den Einfluß des heterocyclischen Sauerstoffatoms-10 im Ring B des Grundgerüsts erhellen sollte.

Die Untersuchung von 2-Methylisoflavanonen im Hinblick auf die Bedeutung der CH₂-Gruppe an C-11 des Rings B im Grundgerüst war weiterhin von besonderem Interesse, zumal A n j a n e y u l u ⁷⁷⁾ sowohl für 2-Methyl-isoflavone als auch für 2-Methyl-isoflavanone Fischgiftwirksamkeit angegeben hatte, die besonders ausgeprägt bei 3', 4'-Dimethoxy-2-methyl-4'', 5''-dihydrofurano- [3'', 2'': 6, 7] -isoflavanon aufgetreten sein soll.

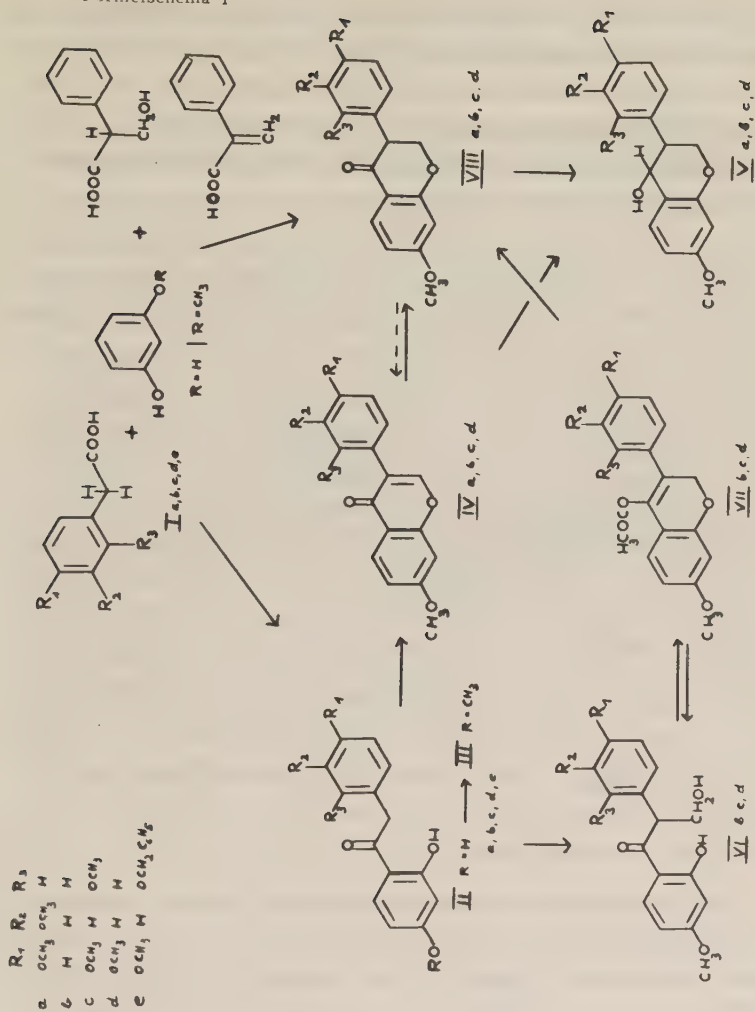
⁺⁾ Privatmitteilung Dr. G. V o l z.

Schließlich sollte der Ring B des Grundgerüsts unter Verzicht auf den Sauerstoff als Ringglied in einen carbocyclischen Fünfring verwandelt werden, wobei eine Indeno-[2,1:b]-chromon-Verbindung entstehen sollte, die, ähnlich gebaut, auf einem anderen Wege bereits von H. F r a n z ⁸⁰⁾ erhalten worden war. Dazu boten sich die mit Hilfe der von B a k e r und O l l i s ⁷⁾ eingeführten Isoflavon-Synthese dargestellten 2-Carboxy-isoflavon-Verbindungen an.

Isoflavon-Verbindungen ohne Substituenten in 2-Stellung

(Formelschema 1)

Beim alkalischen Abbau der Isoflavone entstehen gewöhnlich neben Ameisensäure o-Hydroxy-ketone, Desoxybenzoine ⁷³⁾. Diese stellen hinwiederum die Ausgangssubstanzen bei fast allen Isoflavon-Synthesen dar ⁷³⁾, abgesehen von zwei bedeutungslosen Ausnahmen ^{52, 79)}. Die Darstellung der Desoxybenzoine kann durch F r i e d e l - C r a f t s -Reaktion, F r i e s'sche Verschiebung und vor allem durch die viel verwendete H o u b e n - H o e s c h -Kondensation erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurde als Variation der F r i e d e l - C r a f t s -Reaktion die ebenso einfache wie elegante Kondensation von überschüssigem Resorcin oder Resorcinmonomethyläther mit Phenylessigsäuren in Fluorwasserstoff angewandt ^{2, 9)}. Dazu ließ man im allgemeinen bei einer optimalen Temperatur von 45-50° im Molverhältnis 2 + 1 etwa 5 Stdn. reagieren und erhielt in Ausbeuten über 80 % d. Th. die Desoxybenzoine IIa, IIb und IIc. Schwieriger gestaltete sich die Kondensation mit den orthosubstituierten Phenylessigsäuren Ic und Ie. So konnte das Desoxybenzoin IIc mit einer Methoxygruppe in 2'-Stellung zwar noch in guter Ausbeute erhalten werden, jedoch versagte die Flußsäure-Kondensation zur Darstellung von IIe, da die eingesetzte Phenyl-



essigsäure Ie mit einer größeren Benzyloxygruppe in 2-Stellung rascher mit sich selbst kondensierte als mit Resorcin. In diesem Falle wurde der viel umständlichere Weg über die H o u b e n - H o e s c h -Kondensation eingeschlagen, den R o b e r t s o n ⁶⁵⁾ bei der Darstellung des 2,4-Dihydroxy-4'-methoxy-2'-carboxymethoxy-desoxybenzoins früher erfolgreich beschritten hatte.

Zu den bei der HF-Kondensation eingesetzten Phenylelessigsäuren gelangte man entweder herkömmlicherweise durch die Azlacton-Synthese ^{1, 66)} (Ia) oder durch die W i l l g e r o d t - Reaktion ³¹⁾ (Ic und e), die auch zu der bisher in der Literatur nicht beschriebenen 4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylelessigsäure (Ie) führte. Das bei einer H o u b e n - H o e s c h -Kondensation zum noch gewünschten Iie erforderliche, bisher nicht beschriebene Nitril XLI dieser Säure ließ sich in bekannter Weise mit Hippursäure nach der Azlacton-synthese ^{65, 66)} auf dem Wege $\text{XXXVI} \longrightarrow \text{XXXVIII} \longrightarrow \text{XXXIX} \longrightarrow \text{XL} \longrightarrow \text{XLI}$ (Formelschema 6, S. 40) herstellen. Der zunächst weniger umständlich erscheinende Weg mit Hilfe von Acetylgylin ^{66, 82)} erbrachte zu geringe Ausbeuten an Azlacton XXXVII, sodaß man die unbequeme Abtrennung der Benzoesäure von der gewünschten Phenylbrenztraubensäure XXXIX über deren Bisulfit-Additionsverbindung in Kauf nehmen mußte. Die erhaltenen Desoxybenzoine IIa - d wurden mit Dimethylsulfat und Kaliumkarbonat in Aceton zu IIIa - d partiell methyliert.

Zur Kombination dieser Desoxybenzoine mit dem für die Isoflavone erforderlichen C₁-Baustein sind in der Literatur mannigfaltige Methoden beschrieben. So wurde IVb als erstes synthetisches Isoflavon 1925 von W. B a k e r und R. R o b i n s o n ⁸⁷⁾ auf dem Umweg über die 2-Styrylverbindung durch oxydativen Abbau zum 7-Methoxy-2-carboxy-isoflavin und dessen Decarboxylierung hergestellt, die sie durch Kondensation von IIIb mit Zimtsäureanhydrid und Natrium cinnam

bereitet hatten. Später führte der Weg zur 2-Styrylverbindung über das 2-Methyl-isoflavan als Zwischenstufe, wie er von Baker, Robinson und Simpson⁸⁸⁾ beschrieben wurde. Seshadri¹⁹⁾ gewann IVb durch Wasserabspaltung aus 2-Hydroxy-7-methoxy-isoflavanon; J.W. Baker und Ollis stellten mit Äthoxalylchlorid und IIIb in Pyridin direkt das 7-Methoxy-2-carboxy-isoflavan dar⁷⁾. Gowan, O'Connor und Wheeler⁵⁶⁾ kondensierten IIIb mit Formamid durch bloßes Erhitzen unter Rückfluß und Farkas⁵³⁾ beschrieb kürzlich eine Synthese von IVb aus IIIb mit $\text{Zn}(\text{CN})_2$ und HCl-Gas in Äther bei Raumtemperatur. Der beste Weg zu IVb ist jedoch nach eigenen Versuchen die Kondensation von IIIb mit Orthoameisensäureäthylester in Pyridin unter Zusatz von Piperidin nach Sathé und Venkataraman⁴⁾, die bei einer Ausbeute von rund 90 % d. Th. auch die Kondensation mit Ameisensäureäthylester und Natrium bei 0°⁸¹⁾ weit übertraf. Dieses Ergebnis wurde durch die analoge Darstellung von IV a, c und d bekräftigt. IVa war bereits von Seshadri³⁾ aus IIIa und Ameisensäureäthylester mit Natrium^{79, 81)} synthetisiert, und später von Gottlieb und Magalhães³⁾ als "Cabreuvin" aus Myroxylon balsamum und Myrocarpus fastigiatus isoliert worden.

Isoflavanon-Verbindungen ohne Substituenten in 2-Stellung

(Formelschema 1)

LiAlH_4 -Tieftemperatur-Reduktionen, NaBH_4 -Reduktionen und
Formaldehyd-Kondensationen.

Für die Hydrierung von Isoflavonen zu Isoflavanonen sind in der Literatur viele Beispiele beschrieben, von denen jedoch kaum eines befriedigende Ergebnisse zu zeigen vermochte. Dennoch stellte die Reduktion von Isoflavonen seither wohl die einzige Methode dar, Isoflavanone zu bereiten, da andere Synthesewege bislang nicht zum Ziel führten ⁷³⁾. Die Schwierigkeit bei der katalytischen Hydrierung der Isoflavone liegt, den Literaturbeispielen nach, darin, daß die Reduktion über ihr gewünschtes Ziel hinausschießt, sodaß ein Gemisch von Isoflavanon mit weiterhydrierten Produkten, Isoflavanolen und Isoflavan, entsteht, in dem sich als Folge einer Wasserabspaltung noch Isoflaven befinden kann. Die so einfache Reduktion von Isoflavonen mit Natriumborhydrid ^{62, 73)}, die hauptsächlich zu Isoflavanolen führt, zieht eine Rückoxydation nach sich. Diese gelingt weder mit aktivem Braunstein ⁵⁸⁾, noch nach eigenen Versuchen mit Chromoxid/Pyridin ²²⁾ oder der Oppenauer-Oxydation ²⁴⁾, da die Dehydrierung über das gewünschte Ziel hinausschießt und an Stelle eines Isoflavanons hauptsächlich Isoflavon und andere Produkte entstehen. Ebenso ungeeignet hatte sich früher ⁵⁸⁾ eine alkalische Reduktion von Isoflavonen mit Natriummetabisulfit ⁷⁴⁾ erwiesen.

In den eigenen Versuchen gelang die Herstellung von Isoflavanonen einerseits durch Tieftemperatur-Reduktion von Isoflavonen mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -80° , eine Methode, die von G. Volz ⁺⁾ bei der Reduktion von 2-Methyl-chromonen zu

+) Privatmitteilung Frl. Dr. G. Volz.

2-Methyl-chromanonen entwickelt worden war, andererseits durch Formaldehyd-Kondensation mit o-Hydroxy-desoxybenzoinen, welche auf A. R a y und J. N. R a y ¹⁷⁾ zurückgeht, und Ringschluß zu gewünschtem Isoflavanon.

So konnten die Isoflavanone VIII a-d in guten Ausbeuten aus den Isoflavonen IVa-d mit Hilfe der LiAlH_4 -Tieftemperatur-Reduktion dargestellt werden. Während es auch gelang, VIIIa aus IVa durch katalytische Hochdruckhydrierung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ ²³⁾ in Aceton ⁺⁾ zu gewinnen, führte die Natriumborhydrid-Reduktion in THF bei Raumtemperatur zum Isoflavanol Va.

VIIIa erwies sich in Toxizitätsversuchen ⁺⁾ am Warmwasserfisch Guppyi (♀) (*Lebistes reticulatus*) ²⁹⁾ sowie an Fliegen (*Musca domestica*) als unwirksam.

Die universelle LiAlH_4 -Tieftemperatur-Reduktion von Isoflavanonen, die sich mit Hilfe dünnschichtchromatographischer Kontrolle sehr gut steuern läßt, eignet sich für Dezigramm-Ansätze. Für in 2-Stellung unsubstituierte Isoflavanone ist die Formaldehyd-Kondensation die rationellere Methode. Dieser wohl erste erfolgreiche Weg zu Isoflavanonen ohne Reduktion wurde angeregt durch eine Mitteilung von R a y und R a y ¹⁷⁾, nach der diese Autoren das Desoxybenzoin IIIb im wäßrig-alkoholischen Milieu mit Paraformaldehyd und Natriumbikarbonat bei 50° zur Hydroxymethyl-Verbindung VIb kondensierten, einem öligen Produkt, das sie als trans-Form des Enols ansprachen. Dieses VIb acetylierten sie mit Essigsäureanhydrid zu VIIb, das sie als Monohydrat vom Schmp. 115° aus verd. Alkohol erhielten; sie setzten VIIb mit Brom in Eisessig um und erhielten bei nachfolgendem Kochen mit Chinolin 6-Brom-7-methoxy-isoflavan.

⁺⁾ Diese Hydrierung und die Toxizitätsversuche wurden von

Frl. Dr. G. V o l z im hiesigen Institut ausgeführt.

Es ist unverständlich, daß die Autoren die ebenso einfache wie elegante Methode nicht auf die Darstellung von Isoflavanonen ausgedehnt haben.

In den eigenen Versuchen gelang die Überführung der Desoxybenzoine IIIb - d in glatter Reaktion zu den Isoflavanonen VIII b-d. Dabei fiel auf dem Wege $\text{IIIb} \longrightarrow \text{VIb} \longrightarrow \text{VIIb} \longrightarrow \text{VIIIb}$ die Hydroxymethylverbindung VIb im Gegensatz zur Literaturangabe¹⁷⁾ kristallin mit einem Schmp. von 98,5 - 100° in 83 prozent. Ausbeute an. VIIb erhielt man in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁷⁾ aus verdünntem Alkohol als Monohydrat vom Schmp. 115° unter Bläseln, während aus Acetanhydrid ein VIIb vom Schmp. 132,5 - 5° kristallisierte, welches sich an der Luft in wenigen Stunden in das Monohydrat verwandelte. Es ist bemerkenswert, daß bei der Formaldehyd-Kondensation von IIIb in alkalischem Medium dünnschichtchromatographisch noch kein Ringschluß zum Isoflavanon beobachtet wurde. Bei der nachfolgenden Umsetzung mit Acetanhydrid ist der Ringschluß wohl durch die trans-Form des Enols begünstigt. -

Bei der sauren Verseifung von VIIb mit konz. Salzsäure in Methanol entstand unverständlicherweise nahezu quantitativ wieder VIb, während bei alkalischer Verseifung mit Kaliumhydroxid in Methanol unter Stickstoff-Atmosphäre fast quantitativ VIIIb entstand. Dessen Darstellung beschrieb I n o u e¹⁴⁾ durch Hydrierung von IVb mit PtO_2 /Eisessig in 20 prozent. Ausbeute und durch Reduktion von IVb mit Zinkstaub in Eisessig mit 42 prozent. Ausbeute.

Bemerkenswert war die in allen Fällen bei der Darstellung von VIIIb beobachtete leichte Dehydrierbarkeit an der Luft zu IVb, vorwiegend in alkalischem Milieu, wobei sich das Isoflavon IVb dünnschichtchromatographisch nach Besprühen mit konz. Schwefelsäure stets durch leuchtend blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe zu erkennen gab. Diese Autoxydierbarkeit machte auch die Hoffnung zunichte, aus dem durch NaBH_4 -Reduktion in THF bei Raumtemperatur

erhaltenen Isoflavanol-Racemat Vb⁶²⁾ durch Oxydation mit dem Chromsäure-Pyridin-Komplex²²⁾ zu VIIIb zu gelangen. Ferner taucht der Verdacht auf, daß Isoflavone, welche durch Dauerextraktion von Kernholz und anderem Pflanzenmaterial an der Luft isoliert worden sind⁷³⁾, sich wenigstens teilweise aus ursprünglich vorhandenen Isoflavanonen gebildet haben können.

Das Isoflavanon VIIIc wurde einerseits in 63 prozent. Ausbeute aus dem harzigen VIIc erhalten, das aus dem wohlkristallinen VIc ausgehend von IIIc entstanden war; andererseits bildete sich VIIIc durch LiAlH_4 -Tieftemperatur-Reduktion von IVc. Das auf beiden Wegen erhaltene VIIIc schmolz bei $118,5 - 120^\circ$.

Es lieferte ein Oxim vom Schmp. $198-200^\circ$ und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. $207-208^\circ$.

In der Literatur finden sich zwei Angaben für 7,2',4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIc). Erstens²⁷⁾ soll es als Abbauprodukt bei der Permanganatoxydation des methylierten Dihydrohomopterocarpins entstanden sein mit einem Schmp. von 127° und einem Oxim vom Schmp. $184,5^\circ$ und einem 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 184° ; nach den eigenen, vorliegenden Versuchen trifft die angenommene Struktur VIIIc des Abbauproduktes nicht zu. Zweitens²⁸⁾ soll ein Produkt der Hydrierung von IVc mit Pt-Katalysator in Eisessig vom Schmp. $128-130^\circ$ reines VIIIc darstellen, wodurch das vorstehend erwähnte Abbauprodukt bestätigt worden sein sollte. In den eigenen Versuchen wurden Gemische von VIIIc und Isoflavanol Vc (vom Schmp. $131,5 - 132,5^\circ$) erhalten, welche ebenso um $128-130^\circ$ schmolzen, wie das in der Literatur beschriebene²⁸⁾ Produkt der Hydrierung. Infolgedessen darf angenommen werden, daß das beschriebene, vermeintlich reine Produkt der Hydrierung ein Gemisch von viel Isoflavanol Vc und wenig Isoflavanon VIIIc ist, wofür auch der verlässlichere C-Wert der Elementaranalyse spricht. Vc, ber.: C =

68,34 % , H = 6,37 % ; VIIIc, ber.: C = 68,78 % , H = 5,77 % ;
Gef.²⁸⁾: C = 68,20 % , H = 5,66 %.

Das 7,2',4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIc) zeigte im Fliegen-
test keine, im Fischtest jedoch schwache ichthyotoxische Wirkung,
so daß man dem Sauerstoff im Ring B des Grundgerüsts eine ge-
wisse Bedeutung hinsichtlich der physiologischen Wirksamkeit nicht
absprechen kann.

Bei der Darstellung von VIIIId in größerem Maßstab als Aus-
gangsmaterial für Grignardierungen erhielt man aus 25 g IIIId über
die nicht kristallisierenden Zwischenstufen VIId und VIIId hinweg
16,2 g (61,9 % d. Th. bez. auf IIIId) Isoflavanon VIIIId vom Schmp.
128-128,5°. Ein durch LiAlH₄-Tiefteperatur-Reduktion von IVd
erhaltenes Produkt schmolz bei 129-131° gegenüber einem von
B r a d b u r y und W h i t e³⁵⁾ durch katalytische Hydrierung von
IVd mit Platinoxid in Eisessig erhaltenen, weniger einheitlichen
Produkt vom Schmp. 125,5-126°. Die bekannte⁶²⁾ Reduktion von
IVd mit Natriumborhydrid führte zu Vd vom Schmp. 142-144°.

Bildung von 7-Methoxy-isoflavanon mit Tropa- und Atropasäure.

Nach allgemeiner Vorstellung entsteht das Kohlenstoffgerüst von
Isoflavonen^{83, 84, 85)} in der Natur aus 3 Acetateinheiten und einer
Phenylpropaneinheit, wobei noch ungeklärt ist, auf welcher Stufe der
Isoflavanonbildung eine Umlagerung der Phenylpropaneinheit erfolgt.

Eine weitere Möglichkeit der Biogenese von Isoflavonen über
o-Hydroxy-desoxybenzoine mit einer C₁-Einheit ist früher bereits
diskutiert worden, wegen der leichten Kondensation von o-Hydroxy-
desoxybenzoinen mit Formyl-Derivaten zu Isoflavonen⁹⁵⁾, und we-
gen des natürlichen Vorkommens von Angolensin im Kernholz von

Pterocarpus angolensis 96).

Die in den eigenen Versuchen verwirklichte, ergiebige Umsetzung von *o*-Hydroxy-desoxybenzoinen mit Formaldehyd zu Isoflavanonen läßt es möglich erscheinen, daß in Pflanzen aus *o*-Hydroxy-desoxybenzoinen mit N⁵ - N¹⁰ -Methenyl-tetrahydrofolsäure Isoflavanone entstehen. Besonders leicht sollten sich 5-Hydroxy-isoflavanone bilden, wegen der stabilisierenden Wasserstoffbrückenbildung und wegen der doppelten Ringschlußmöglichkeit der intermediären Desoxybenzoine.

Nachdem die Desoxybenzoine aus Phenylelessigsäuren und Hydroxybenzolen darstellbar sind, erschien es möglich, die für Isoflavone nötige C₁-Einheit bereits mit Phenylelessigsäure kondensiert einzuführen. Für diesen Zweck bot sich die natürlich vorkommende Tropasäure an, welche präparativ aus Phenylelessigsäure und Formaldehyd mit der I w a n o w -Reaktion leicht herstellbar ist 93), und welche in der Pflanze aus Phenylalanin als Phenylpropaneinheit durch Umlagerung entstehen soll 86). Als in den eigenen Versuchen Tropasäure oder auch die durch Wasserabspaltung daraus entstehende Atropasäure auf Resorcinmonomethyläther in Fluorwasserstoff unter verschiedenen Bedingungen einwirkten, entstanden 1-5 % d. Th. 7-Methoxy-isoflavon^{an} (VIIIb); in der Hauptsache entstanden auch bei großem Überschuß an Resorcinmonomethyläther Selbstkondensationsprodukte der Tropasäure oder Atropasäure. Man darf annehmen, daß in 4-Stellung oder in 3,4-Stellung methoxylierte oder hydroxylierte Tropasäure-Derivate, mit welchen in Pflanzen besonders gerechnet werden kann, diese rasche Selbstkondensation in Fluorwasserstoff nicht zeigen werden.

2-Methyl-isoflavone und -isoflavanone.

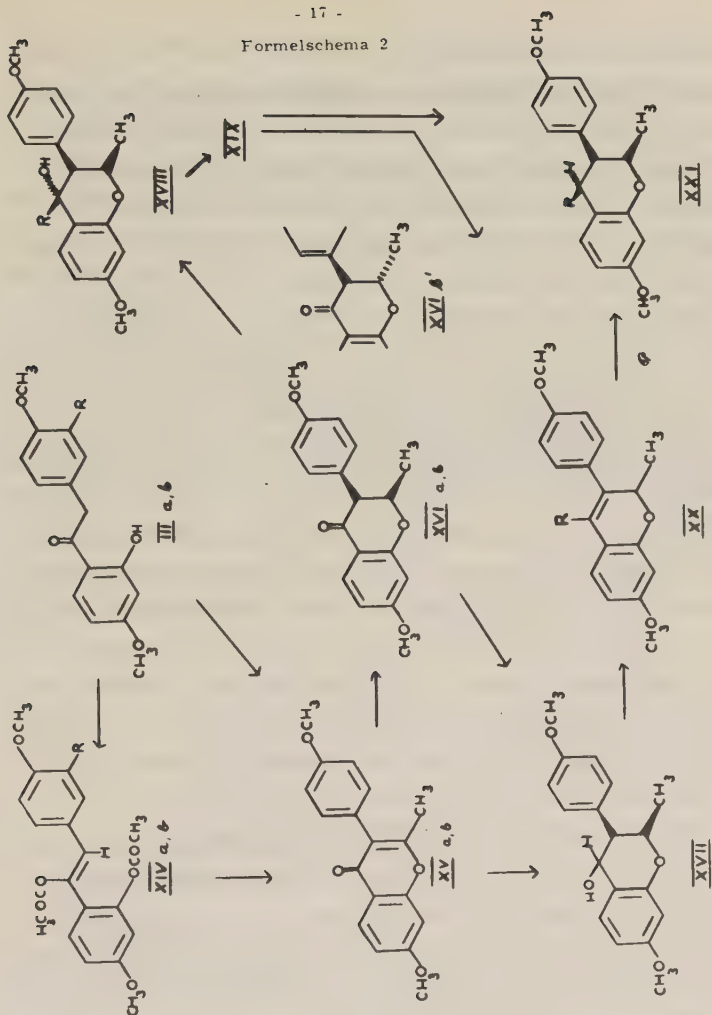
(Formelschema 2)

Schwieriger als die Hydrierung von 2-unsubstituierten Isoflavonen gestaltet sich nach den in der Literatur beschriebenen Beispielen die Hydrierung von 2-Methyl-isoflavonen^{35, 58)}. "Geringe Ausbeuten und schwer reproduzierbare Ergebnisse" sind nach Bickoff⁵⁸⁾ das Fazit der verschiedenen Variationen, von denen sich die unterbrochene Reduktion mit Platin in Eisessig noch als die brauchbarste erwies. In den eigenen Versuchen erwies sich die Tieftemperatur-Reduktion der Isoflavone XVa und b als die Methode der Wahl. XVa und b erhielt man aus IIIa und b in bekannter Weise^{88, 10)} durch Kochen mit Acetanhydrid und Natriumacetat. Bei dem häufiger dargestellten XVb wurden unmittelbar etwa 2/3 der Theorie an Isoflavon XVb erhalten neben etwa 1/3 an dem Stilbenderivat XIVb. Dieses ließ sich in XVb überführen, wobei von verschiedenen Verfahren zweistündiges Kochen mit der berechneten Menge zweiprozentiger, methanolischer Kalilauge sich am besten bewährte und etwa die Hälfte des möglichen Isoflavons XVb neben dem Ausgangsdesoxybenzoin IIIb ergab. Beim weniger studierten XVa erhielt man unmittelbar nur etwa 1/3 der Theorie an Isoflavon XVa neben dem Stilbenderivat XIVa, das mit äthanolischer Kalilauge nur Ausgangsdesoxybenzoin IIIa zurücklieferte. Bei den auch sonst beobachteten⁺⁾ Stilbenderivaten vom Typ XIV handelt es sich um mögliche Zwischenprodukte auf einem der denkbaren Reaktionswege zu den 2-Methyl-isoflavonen (XV).

Das bisher nicht beschriebene XVa wurde durch ein Oxim charakterisiert, dessen Bildung wohl durch die 2-Methyl-Gruppe gefördert wird, da Isoflavone im Gegensatz zu Isoflavanonen sonst keine

+) Laborjournal J. L a n g.

Formelschema 2



Oxime zu bilden vermögen ⁷³⁾.

Das bei der LiAlH_4 -Tieftemperatur-Hydrierung von XVa erhaltene, bisher nicht bekannte 7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavanon XVIa zeigte keinerlei ichthyotoxische Aktivität, was im Hinblick auf eine angegebene ⁷⁷⁾ Wirksamkeit von 3', 4'-Dimethoxy-2-methyl-4'', 5''-dihydroturano- [3'', 2'': 6, 7]-isoflavanon und die daraus fürs Rotenon gezogenen Folgerungen bemerkenswert erscheint.

Nachdem sowohl 7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIa) als auch 7', 3', 4'-Trimethoxy-2-methyl-isoflavanon (XVIa) in den hiesigen Versuchen keine Fischgiftwirksamkeit zeigten und 7, 2', 4'-Trimethoxy-isoflavanon eine gewisse Wirksamkeit aufwies, kommt dem Sauerstoff in 10-Stellung des Grundgerüstes offenbar eine Bedeutung zu.

Das von Bradbury und White ³⁵⁾ durch katalytische Hydrierung von XVb mit Platinoxid in Eisessig erhaltene 7, 4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon (XVIb) vom Schmp. 158° wurde in eigenen Versuchen besser durch LiAlH_4 -Tieftemperatur-Reduktion hergestellt. Nach fraktionierter Säulenchromatographie, die zur Trennung des Gemisches der verschiedenen Reduktionsprodukte unumgänglich war, erhielt man nach dem Kristallisieren aus Methanol 51,4 % d. Th. XVIb, das analysenrein bei $160-161^\circ$ schmolz.

In 9 Prozent. Ausbeute konnte XVIb auch bei der dreitägigen Natriumborhydrid-Reduktion von XVb in THF, bei Raumtemperatur, neben 9 % d. Th. XVIIIb erhalten werden. Die bescheidene Ausbeute an definierten Reduktionsprodukten macht verständlich, warum andere Autoren ⁶²⁾ dabei nichts isolieren konnten.

Bei der beschriebenen Reduktion von XVb mit Lithiumaluminiumhydrid konnten als weitere Reduktionsprodukte neben XVIIb das stereoisomere XVIb' vom Schmp. $97-99^\circ$ sowie eine Substanz vom Schmp. $193-195^\circ$ isoliert werden, die nach den Ergebnissen des IR-Spektro-

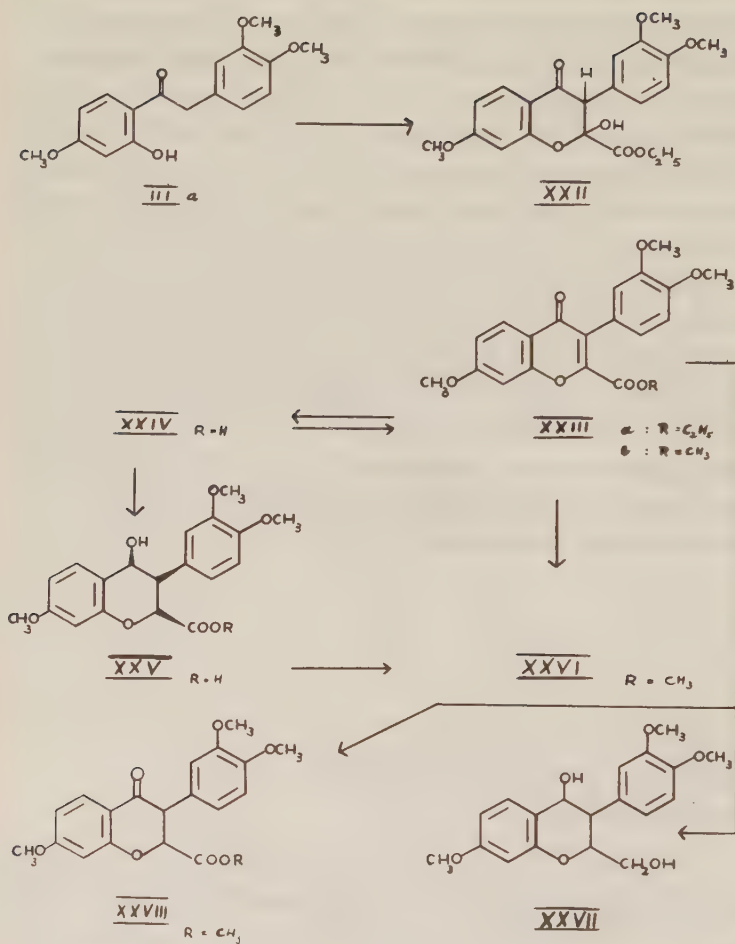
gramms, der Elementaranalyse, der Dünnschichtchromatographie und der Acetylierung vorläufig als 3-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavanon angesprochen werden soll. Eine ähnlich gebaute Verbindung, 3-Hydroxy-7,2',4'-trimethoxy-isoflavanon, soll ein Oxydationsprodukt des Homopterocarpins ⁸⁹⁾ sein, dessen Konstitution jedoch überprüft werden müßte, nachdem einem anderen Oxydationsprodukt die nicht zutreffende Struktur eines 7,2',4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIc) zugeschrieben worden ist. Bei XVIIb' sollte es sich um 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon-(trans-2,3) handeln, nachdem es sich bei dem auch durch katalytische Hydrierung ³⁵⁾ hergestellten XIVb um 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon-(cis-2,3) handeln dürfte. Für diese Annahme, daß die Anlagerung von Wasserstoff bei der raschen katalytischen Hydrierung von der Katalysatoroberfläche auf das adsorbierte, flächig angelagerte Molekül in der Hauptsache cis-ständig von der Oberfläche her erfolgt, sind zahlreiche Beispiele beschrieben ⁹²⁾.

Isoflavon-2-carbonsäure-Verbindungen.

(Formelschema 4)

Die von Baker und Ollis ⁷⁾ eingeführte Isoflavonsynthese liefert durch Umsetzung eines Desoxybenzoins mit Äthoxalylchlorid in Pyridin bei 0° einen α -Ketosäureester, der leicht unter Wasserabspaltung zum Isoflavon-2-carbonsäureester ringschließt. Daraus entsteht durch Verseifung und Decarboxylierung das Isoflavon. Diese Methode diente zur Darstellung von XXIIIa aus IIIa, wobei die Ausbeute an 7,3',4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure-äthylester (XXIIIa) nie wesentlich über 20 % d. Th. lag. Als Zwischenprodukt wurde bei

Formelschema 4



diesen Versuchen gelegentlich 2-Hydroxy-isoflavanon XXII gefaßt, das sich durch den höheren Schmelzpunkt und den kleineren R_F -Wert deutlich von XXIIIa unterschied. Die alkalische Verseifung des Esters XXIIIa verlief quantitativ zur Carbonsäure XXIV, welche bei 251-252° unter Decarboxylierung schmolz. Obwohl nach Baker und Ollis⁷⁾ ein Arbeiten bei höheren Temperaturen stets Ausbeuteverminderung bewirkte, konnte nach Gronowitz und Ekman⁸⁾ durch 1 1/2-stündiges Erhitzen der Lösung von IIIa mit Äthoxalylchlorid in Pyridin auf 65° die Carbonsäure XXIV mit einer verbesserten Ausbeute von 46,3 % d. Th. bezogen auf IIIa erhalten werden.

Versuche zum intramolekularen Ringschluß von XXIV mit HF zu einem 7-Methoxy-chromono-[2,3:3',2']-5',6'-dimethoxy-indenon-(1') schlugen fehl. Wahrscheinlich liegt der Grund dafür in der zu großen Spannung des carbocyclischen 5-Rings am sehr starren γ -Pyron-Ring, wie eine Dreiding-Modellbetrachtung veranschaulichte. Durch Hydrierung der γ -Pyron-Doppelbindung sollte ein intramolekularer Ringschluß nach dem Modell leichter zu erwarten sein. Verschiedene Versuche, die Carbonsäure XXIV in das entsprechende Isoflavanon zu überführen, lieferten nur eine Isoflavanolcarbonsäure XXV, welche bei der Hydrierung mit Platinoxid in 96 prozent. Alkohol als Dihydrat vom Schmp. 108-110° (unter Bläseln) anfiel und bei der Hydrierung mit Platinoxid in Methanol mit folgender Kristallisation als wasserfreie XXV vom Schmp. 148-149° (unter Aufschäumen) erhalten wurde. Die Hydrierung des Esters XXIIIb mit Platinoxid in Alkohol lieferte den Isoflavanol-Ester XXVI, der auch durch Methylierung von XXV gebildet wurde. Ein bei dieser Hydrierung in geringer Menge isoliertes Produkt vom Schmp. 168-172° wurde auch durch Rückoxydation²²⁾ der bei der Natriumborhydrid-Reduktion von XXIIIb erhaltenen Schmierien gewonnen. Es stellt auf Grund seines R_F -Wertes und seiner gelben Halochromie vermutlich 7,3',4'-Trimethoxy-isoflavan-

non-2-carbonsäure-methylester XXVIII dar. Ein weiteres bei der Natriumborhydrid-Reduktion erhaltenes Produkt wurde als 4-Hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-2-hydroxymethyl-isoflavin (XXVII) angesprochen, bei dessen Entstehung unerwarteterweise eine Estergruppe mit NaBH_4 reduziert worden sein mußte.

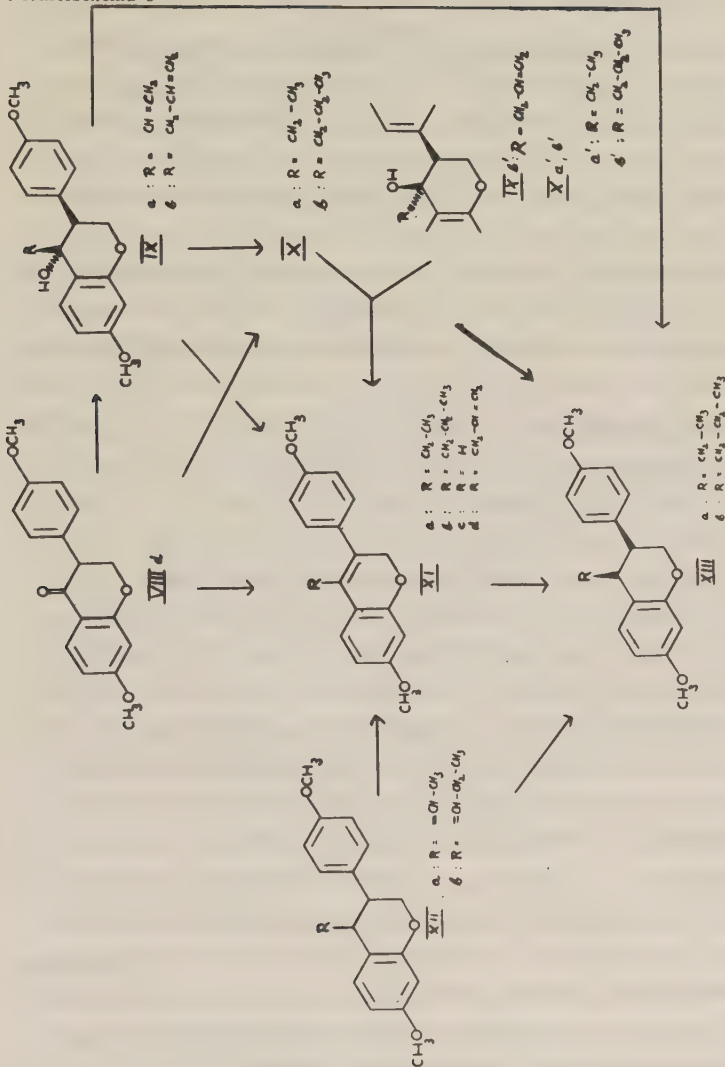
Versuche zum intramolekularen Ringschluß von XXV mit HF waren ebenso erfolglos wie Wasserabspaltungsversuche zum entsprechenden Isoflaven, sodaß die Beantwortung der Frage nach der physiologischen Wirksamkeit eines Rotenoids, dessen heterocyclischer Sechsring B zum carbocyclischen Fünfring verengt ist, auf diese Weise nicht beantwortet werden konnte. Bei einer auf andere Weise von H. F r a n z ⁸⁰⁾ hergestellten, nach diesem Schema gebauten Verbindung, dem 5aß. 10aß-Dihydro-indeno- [2. 1: b] -chromon, wurde nach einer Privatmitteilung von G. V o l z überraschenderweise eine Fischgiftwirksamkeit beobachtet.

4-Alkyl-isoflavene und -isoflavane.

(Formelschema 2 und 3)

In neuer Zeit haben natürliche, hydroxylierte Isoflavone ein verbreitetes Interesse wachgerufen, als man feststellte ³⁵⁾, daß einige von ihnen oestrogene Aktivität besitzen. Auf der Suche nach stärker wirksamen Substanzen hat man in drei Arbeitskreisen ^{35, 58, 59)} Isoflavonverbindungen synthetisiert, deren wirksamster Vertreter, 7, 4'-Diacetoxy-2-methyl-4-äthyl-isoflavin-(3) ⁵⁸⁾, bei peroraler Applikation im Mäuseuntergewichtstest der Aktivität des Diäthyl-

Formelschema 3



stilböstrols nahe kam.

Bickoff und Mitarbeiter⁵⁸⁾ vermuteten auf Grund ihrer umfangreichen Versuche, daß 7,4'-Dihydroxy-2-methyl-4-propyl-isoflaven-(3) noch wirksamer sein könnte, dessen Herstellung jedoch wegen der schweren Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials, 7,4'-Diacetoxy-2-methyl-isoflavanon, unterblieb. Bei den bisher untersuchten Isoflavenverbindungen wirken die Acetoxy- bzw. Hydroxy-Derivate, wie auch in anderen Verbindungsklassen, höchstens 10 mal stärker oestrogen als die analogen Methoxy-Derivate. Diese lassen sich präparativ viel einfacher handhaben. Deshalb beschränkten sich die nachfolgend beschriebenen, eigenen Versuche auf Methoxy-Derivat

Die Versuche basierten auf den leichter zugänglich gemachten Schlüsselsubstanzen 7,4'-Dimethoxy-isoflavanon (VIIIId) und 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon (XVIb). Diese Schlüsselsubstanzen wurden grignardiert mit Äthyl-, Propyl-, Vinyl- und Allyl-magnesiumhalogeniden. Dabei traten zwei Schwierigkeiten mehr oder weniger stark ausgeprägt in Erscheinung: Erstens die Grignard-Reduktion⁵⁷⁾ der Ketone und zweitens die unkontrollierte Wasserabspaltung aus den gebildeten tertiären Alkoholen. Die Grignard-Reduktion stört besonders bei Verwendung von Propylmagnesiumjodid, während mit Äthylmagnesiumjodid sowie mit Vinyl- und Allylmagnesiumbromid keine derartige Reduktion beobachtet wurde. So wurden bei der Grignardierung von 7,4'-Dimethoxy-isoflavanon (VIIIId) mit Propylmagnesiumjodid neben 7,4'-Dimethoxy-4-propyl-isoflaven-(3) (XIb) 4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-isoflavan (Vd) sowie das durch Wasserabspaltung daraus entstandene, bekannte³⁵⁾ 7,4'-Dimethoxy-isoflaven-(3) (XIc) isoliert. Dieselbe Situation ergab sich bei der Grignardierung von 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon (XVIb) mit Propylmagnesiumjodid: Man erhielt 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-4-propyl-isoflaven-(3) (XXa) und 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflaven-(3) (XXb) ne-

beneinander, die sich säulenchromatographisch trennen ließen.

Da die Grignardierung mit Allylmagnesiumbromid, das man nach Gilman und McGlumphy⁵⁰⁾ mit sechsfachem Überschuß an Magnesiumspänen herstellte, lediglich leichte Wasserabspaltung als Gefahr in sich barg, eignete sich diese Methode zusammen mit nachfolgender katalytischer Hydrierung und Wasserabspaltung zur Synthese von 7,4'-Dimethoxy-4-propyl-isoflaven-(3) (XIb) und von 7,4'-Dimethoxy-2-methyl-4-propyl-isoflaven-(3) (XXa). Ganz allgemein wurde bei den ausgeführten Grignardierungen thermische Wasserabspaltung zu Isoflavenen beobachtet, sobald die Reaktion bei Temperaturen oberhalb 50° ausgeführt wurde. Dabei entstanden stets harzige Öle, aus denen nur in seltenen Fällen die Isolierung kristalliner Reaktionsprodukte möglich war. Als sehr vorteilhaft erwies es sich, wenn man die benzolische Lösung des Isoflavanons langsam bei 0° unter heftigem Rühren zu der gekühlten ätherischen Suspension des Grignard-Reagenzes tropfte und den Ansatz noch mindestens 12 Stdn. bei Raumtemperatur weiterrühren ließ. Schonende Aufarbeitung mit gesättigter Ammonchloridlösung an Stelle von stärkeren Mineralsäuren machte schließlich die Isolierung der Isoflavanole möglich, die durch kontrollierte Wasserabspaltung, am besten mit Methanol/konz. Salzsäure 19 + 1, glatt und nahezu quantitativ in die entsprechenden Isoflavene-(3) übergingen. Durch katalytische Hydrierung der Isoflavanole mit Zusatz von Perchlorsäure als wasserabspaltendem Agens entstanden glatt die entsprechenden Isoflavane.

So wurde das bereits von Bradbury und White³⁵⁾ beschriebene XIa aus VIIId über das Isoflavanol hergestellt, von welchem stereoisomere Razemate Xa, Xa' isoliert werden konnten. Wie in diesem Fall gelang es auch bei der Grignardierung von VIIId mit Allylmagnesiumbromid die beiden stereoisomeren Isoflavanol-Razemate IXb und IXb' zu isolieren, woraus durch milde katalytische Hydrierung mit Kuhn-Katalysator²³⁾ in Methanol die beiden stereo-

isomeren Xb und Xb' gewonnen wurden. Dem normalerweise und in größerer Menge entstehenden Isoflavanol, das, wie sich dünn-schichtchromatographisch sehr gut nachweisen ließ, allenfalls sehr langsam auf der Platte Wasser abspaltete, wurde nach Barton⁶⁹⁾ die Konfiguration-(cis-3,4) zugeordnet (IXb, Xa, Xb). Die auf der Dünnschichtplatte äußerst leicht wasserabspaltenden Isoflavane IXb', Xa', Xb', die deshalb mitunter dünn-schichtchromatographisch gar nicht mehr als solche, sondern nur als Isoflavene nachweisbar waren, mußten als -(trans-3,4)-Verbindungen angesprochen werden.

Bei der Grignardierung von VIIIId mit Vinylmagnesiumbromid⁴⁸⁾ wurde 4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-vinyl-isoflavan-(cis-3,4) (IXa) isoliert, dessen Konfiguration sich aus der katalytischen Hydrierung zu Xa ergab. IXa stellt möglicherweise ein interessantes Ausgangsmaterial für Ringschlußversuche und für eine Darstellung von Isoflavan-4-carbonsäuren dar.

Bei schonender Aufarbeitung des Grignardierungsansatzes von VIIIId mit Äthylmagnesiumjodid unter Vermeidung von Temperaturen über 30° erhielt man eine wohlkristallisierte Verbindung in 46,6 Prozent. Ausbeute, die sich dünn-schichtchromatographisch wie XIa verhielt und desgleichen bei der katalytischen Reduktion dasselbe Isoflavan XIIIa lieferte wie XIa. Jedoch besaß die Verbindung eine von XI völlig verschiedene UV-Absorption; (Abb. S. 33) sie war offenbar das durch Wasserabspaltung in die Seitenkette in 4-Stellung entstandene 7,4'-Dimethoxy-äthyliden-isoflavan (XIIa). Diese Konstitution sicherte eine Osmium-tetroxid-Oxydation⁴⁷⁾ mit nachfolgender Perjodsäure-Spaltung zu 7,4'-Dimethoxy-isoflavanon VIIIId. Da bei der Darstellung von XIb eine ähnliche Beobachtung durch die Isolierung von XIIb, gebildet durch milde Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfosäure in Benzol bei Raumtemperatur, gemacht wurde und eine Behandlung von XIIa mit warmem, salzsaurem Methanol die quantitative Umlagerung der Doppelbindung in den heterocyclischen Ring zum

Isoflaven-(3) XIa bewirkte, kann angenommen werden, daß die Bildung der stabileren 4-alkylierten Isoflaven-(3)-Verbindungen mit der cyclischen Doppelbindung im Chromanringsystem ganz allgemein über die instabileren 4-Alkyliden-isoflavane mit semicyclischer Doppelbindung erfolgt, wobei diese Stabilität durch die Konjugation mit dem Phenylring in 3-Stellung begünstigt erscheint, im Gegensatz zu den bei Steroidsynthesen beobachteten Stabilitätsverhältnissen. Hier lagert sich sowohl bei 6-Kohlenstoff- als auch bei 6-Oxa- und 6-Aza-Steroiden die Doppelbindung in 8,9-Stellung mit kochendem, salzsauren Äthanol in die Brückenkopfdoppelbindung in 9,11-Stellung um ⁹⁸⁾.

Ein Beispiel für die erfolgreiche Darstellung eines Isoflavens über die sauber isolierten Zwischenstufen, stellt die Synthese von XXa dar:

Bei der Grignardierung von XVIb mit Allylmagnesiumbromid in Äther/Benzol bei Raumtemperatur erhielt man 73,4 % d. Th. XVIII vom Schmp. 138,5-140⁰, welches im Dünnschichtchromatogramm selbst mit Benzol/Eisessig 9 + 1 keine Wasserabspaltung erkennen ließ, und welches bei der katalytischen Hydrierung mit Pd(OH)₂ / BaSO₄ in Methanol das Isoflavanol XIX vom Schmp. 106-108⁰ lieferte. Obwohl diesem aus Analogiegründen die Konfiguration eines 4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-4-propyl-isoflavan-(cis-2,3)-(cis-3,4) (XIX) zugeschrieben werden mußte, spaltete es außerordentlich leicht Wasser ab und war dünnschichtchromatographisch mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 19+1, nur als Isoflaven-(3) XXa zu identifizieren. Bei der saueren Wasserabspaltung aus XIX erhielt man das Isoflaven XXa in der sehr guten Ausbeute von 82,7 % d. Th. bezogen auf das als Ausgangssubstanz eingesetzte Isoflavanon XVIb.

Die Isoflavane XIIIa, XIIIb und XXI wurden sämtlich durch katalytische Reduktion mit K u h n -Katalysator in Methanol unter Zusatz weniger Tropfen 70 prozent. Perchlorsäure hergestellt. Da 4-alkylierte Isoflavane bei den bisherigen Untersuchungen auf oestrogene Aktivität nicht getestet wurden ^{35, 58, 59)}, und da sich 7,4'-Dimeth-

oxy-isoflavan ⁹⁰⁾ als unwirksam erwiesen hat ³⁵⁾, ebenso wie das 7,4'-Dimethoxy-isoflaven-(3) ³⁵⁾, darf man gespannt sein, ob ihnen eine oestrogene Wirksamkeit zukommt.

2.3-Diphenyl-thionaphthene.

(Formelschema 5)

Nicht nur die Suche nach geeigneten, stark wirksamen Oestrogenen, sondern auch der Wunsch nach zuverlässigen und nicht zu teuren Oestrogen-Antagonisten ist in der letzten Zeit Gegenstand emsiger Forschung. Als Grund für diese Arbeiten muß in erster Linie die explosionsartig wachsende Weltbevölkerungszahl angesehen werden, die besonders in sozial unterentwickelten Ländern bedrohliche Formen annimmt.

Die Darstellung aktiver Steroide als Oestrogen-Antagonisten ist zwar sehr erfolgreich gewesen, hat aber zu recht kostspieligen Präparaten geführt. Bei den Bemühungen, vollsynthetische Produkte zu entwickeln, gelangte man bei der Fa. U p j o h n, U. S. A. ⁹¹⁾ unter anderem zu 6-Methoxy-2-phenyl-3-[4-(β -N,N-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-inden-(2), das in Tierversuchen als Oestrogen-Antagonist hochwirksam war bei guter Verträglichkeit.

Das mit Hilfe der Flußsäure-Kondensation gut zugängliche Desoxybenzoin XXX gab Anlaß zur Synthese von analog gebauten 2.3-Diphenyl-thionaphthenen mit der Schwefel-Brücke als isosterem Ersatz für die Methylenbrücke in der erwähnten Inden-Verbindung.

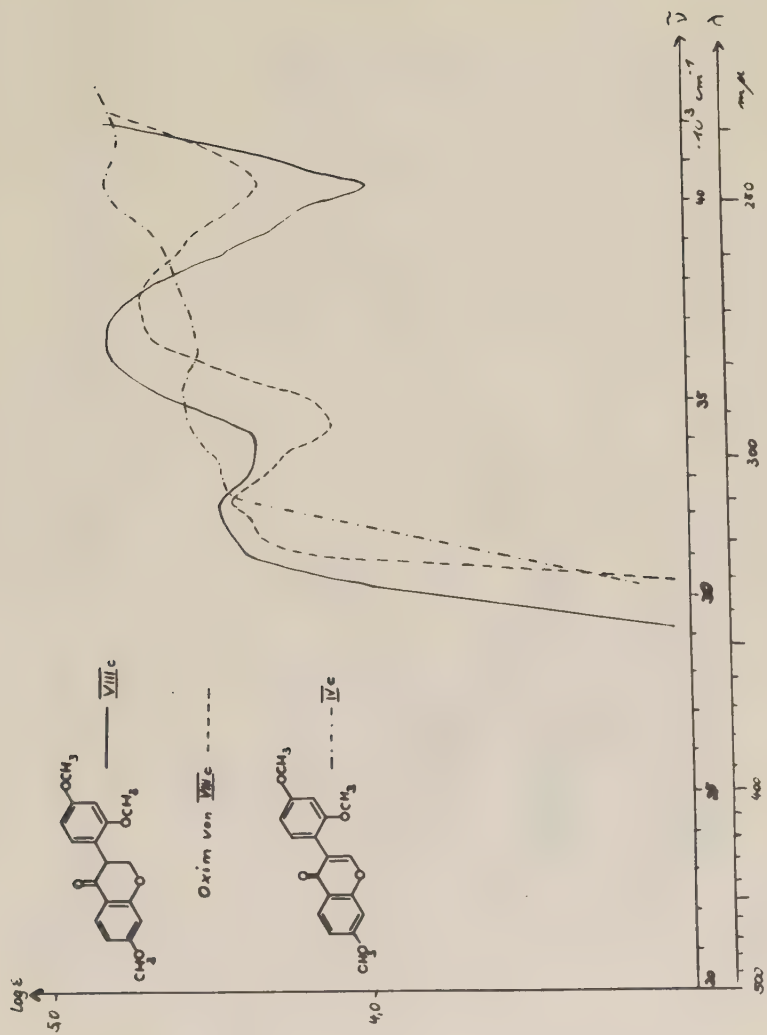
Durch Acetylierung von XXX wurde XXXIa erhalten, das bei 89-91° schmolz und nicht wie angegeben bei 82° ³⁷⁾. XXXIb entstand aus XXX

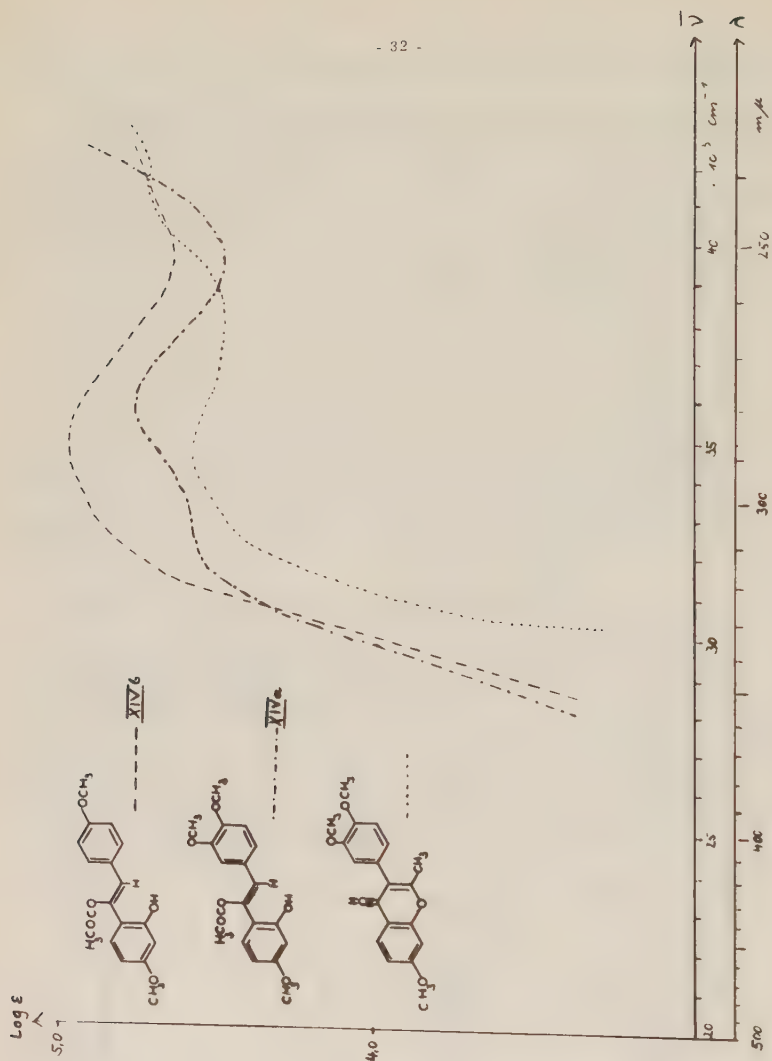


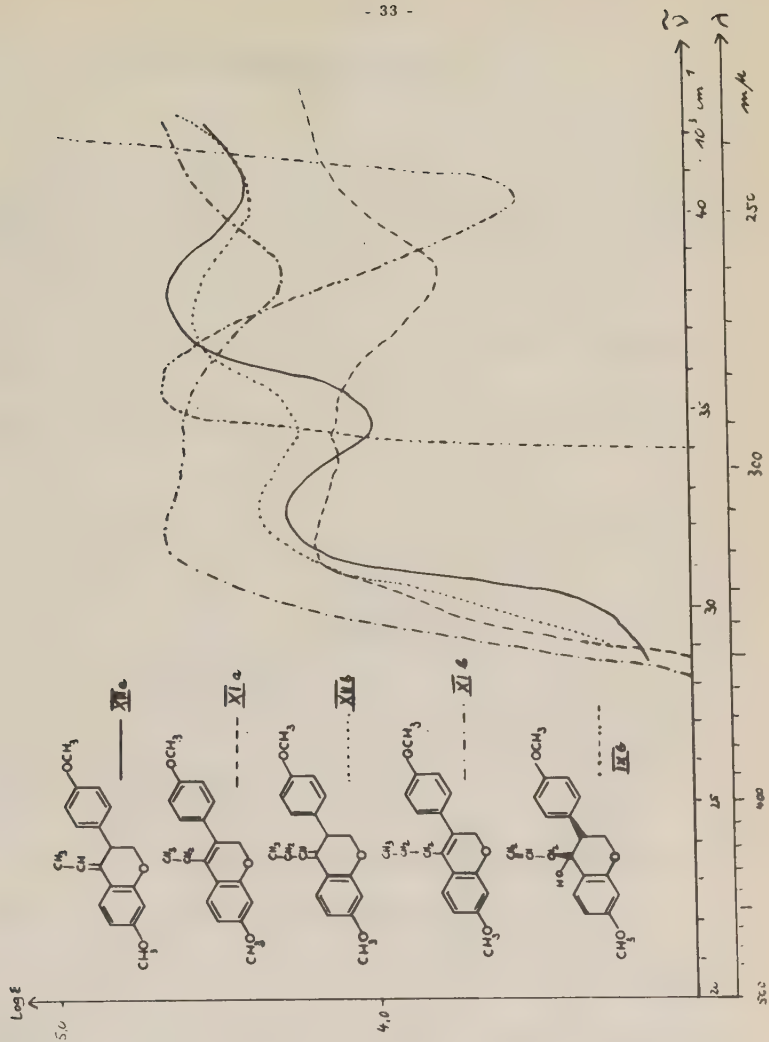
durch Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumkarbonat in Aceton.

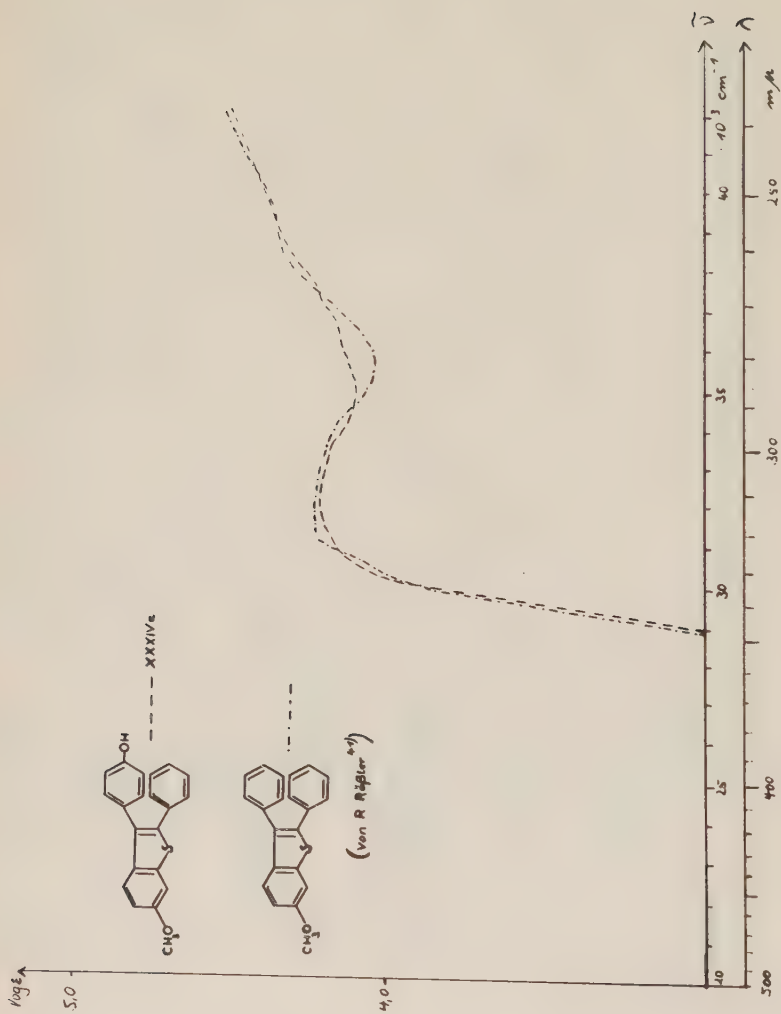
Die Bromierung von XXXIa und b zu XXXIIa und b gelang durch Kochen mit N-Brom-succinimid ³⁹⁾ in Tetrachlorkohlenstoff, wogegen mit Brom in Äther ⁴⁰⁾ bei Raumtemperatur aus XXXIa vermutlich 4-Hydroxy-desyl-bromid entstand. Durch Umsetzung der Bromide XXXIIa und XXXIIb mit 3-Methoxy-thiophenol in alkalischem Methanol ⁴¹⁾ bekam man in guter Ausbeute das kristalline Sulfid XXXIIIa und das ölige Sulfid XXXIIIb. Ringschluß des Sulfids XXXIIIa mit sirupöser Phosphorsäure ⁴¹⁾ bei 80° lieferte im besten Falle 70 % d. Th. praktisch laugeunlösliches XXXIVa vom Schmp. 181-182,5°, das sowohl durch sein Acetat XXXIVc, als auch durch den Methyläther XXXIVb charakterisiert wurde; XXXIVb konnte auch aus XXXIIIb durch Ringschluß mit sirupöser Phosphorsäure bei 80° erhalten werden.

Basische Alkylierung von XXXIVa mit Diäthylaminoäthylchlorid-Hydrochlorid in Aceton mit Kaliumkarbonat führte nach 20-stündigem Kochen zum Amin XXXIVd, das durch sein kristallisiertes und unlösbares Bioxalat charakterisiert wurde. Die basische Seitenkette wurde angeknüpft, weil bei den analog gebauten Indenverbindungen ⁹¹⁾ derartige Alkyl-Reste zu einer Wirkungssteigerung führten. Ein weiterer Vorteil liegt in der erheblichen Verbesserung der Löslichkeit der Thionaphthen-Verbindung.









EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim/Ruhr, bzw. bei Dr. F. und E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert für C = 12,011 zugrunde.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach L i n d s t r ö m.

Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Analysenproben 24 Stdn. über P_2O_5 i. V. getrocknet.

Unter Ligroin ist das bei 90-100°, unter Petroläther das bei 40-60° siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol 96 %iges Äthanol, mit 1% Petroläther vergällt, zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 % Alkohol, als Kohle Carbo medicinalis DAB 6 (E. MERCK AG) und als Celite benutzte man Celite 503 (JOHNS - Manville Intern. Corp., New York). Als $Pd(OH)_2/BaSO_4$ -Katalysator verwendete man das Präparat der Fa. DEGUSSA: Bariumsulfat mit 5% Palladium. Unter Eisen(III)-chloridlösung ist eine 1 %ige, methanol. Lösung zu verstehen.

Die Angabe der Lösungsmittelmengen bezieht sich auf Raumteile.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach S t a h l (E. MERCK AG), bei der Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid stand, nach B r o c k m a n n (E. MERCK AG) verwendet. Unter Natrium-Fluoresceinlösung ist 0,04 Prozent. wäßrige Lösung zu verstehen.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem ZEISS-Spektralphotometer M4Q aufgenommen.

Die IR-Spektren wurden mit einem Infracord-Gerät der PERKIN-

ELMER-Corp. im hiesigen Institut aufgenommen ⁺⁾ .

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ-Mikro-Refraktometer nach E. J e l l e y bestimmt.

Alle Verbindungen mit einem asymmetrischen C-Atom stellen Racemate dar.

⁺⁾ Von Frl. Dr. G. V o l z, wofür ihr herzlich gedankt sei.

A.) In 2-Stellung unsubstituierte Isoflavon-Verbindungen.

1.) Ausgangsmaterialien

Kaliumäthyloxalat

240 g (1,65 Mol) Diäthyloxalat, 159 g (1,62 Mol) Kaliumacetat und 480 g Äthanol wurden in einem 2 l Dreihalskolben unter starkem Rühren auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach einer Viertelstunde entstand eine weißliche Trübung, die sich im Verlauf der Reaktion unter Schäumen verstärkte; dabei schied sich ein weißer Niederschlag ab. Schließlich wurde die Suspension zum Erkalten über Nacht stehen gelassen. Der gesamte Kolbeninhalt kristallisierte dabei zu einer festen Gallerte silbern glänzender Kristallblätter. Man nutschte ab, wusch mit wenig kaltem Alkohol nach, saugte scharf ab und trocknete auf Tontellern 3 Stdn. bei 100° und 2 Tage über P₂O₅ im Vakuum-Exsikkator bei Raumtemperatur. Man erhielt 203,3 g (80,4 % d. Th.) glänzende, durchscheinende Kristallschuppen vom Schmp. 228-229° (unter starkem Bläseln), (Ausb. Lit.: 70,2 %, Schmp. Lit.: 222-225°⁵⁾).

Äthoxalylchlorid = Oxalsäureäthylesterchlorid

Zu einer Suspension von 193 g (1,24 Mol) Kaliumäthyloxalat in etwa 400 ml wasserfreiem Äther in einem 2 l Dreihalskolben wurden unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 30 Min. 310 g (2,61 Mol) Thionylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch nahm Raumtemperatur an. Schließlich wurde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt

(Wasserbadtemperatur 48°) und 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann ließ man über Nacht bei Raumtemperatur stehen, saugte vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab und wusch dieses in kleinen Anteilen mit insgesamt 500 ml wasserfreiem Äther aus. Das Filtrat wurde i. V. zunächst von der Hauptmenge Äther befreit und dann i. V. fraktioniert destilliert. Bei 18 Torr und $40,5^{\circ}$ erhielt man als Hauptlauf 114 g (61,7 % d. Th.) Äthoxalylchlorid als wasserklare, an der Luft rauchende Flüssigkeit von stechendem Geruch. Kp: $128-136^{\circ}$ unter Normaldruck. $n_D^{19^{\circ}}$: 1,420 (Ausb. Lit.: 70 % d. Th., Kp. Lit.: $125-138^{\circ}$ 6)).

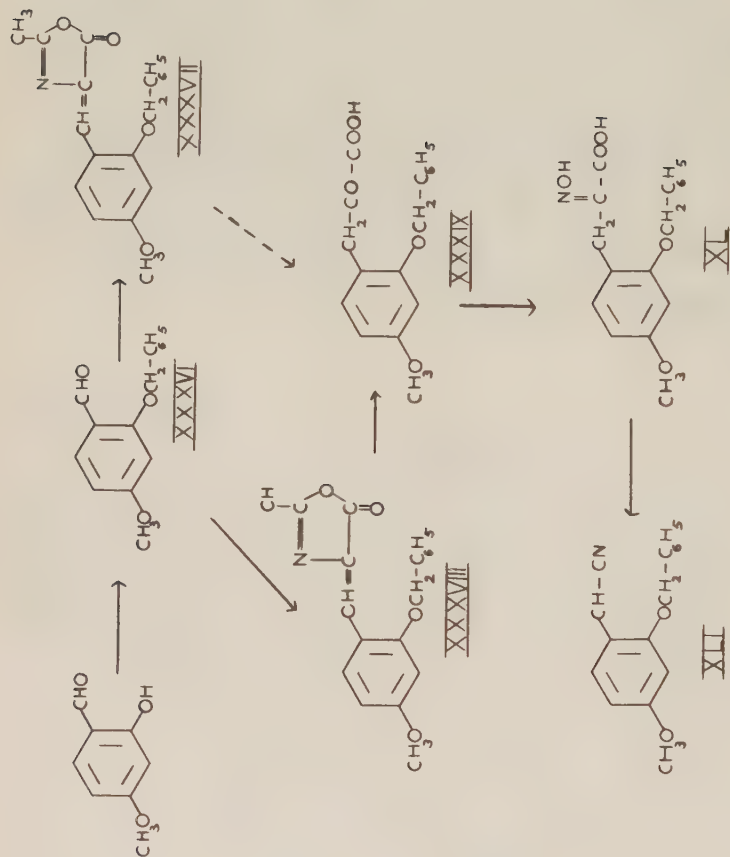
4-Methoxy-acetophenon

In einem 2 l -Dreihalskolben wurden 200 g (1,4 Mol) 4-Hydroxy-acetophenon in 700 ml trockenem Aceton gelöst und 400 g (2,9 Mol) trockenes Kaliumkarbonat in der Lösung suspendiert. Unter Rühren tropfte man 150 ml (1,6 Mol) Dimethylsulfat in einer Stunde hinzu und kochte 9 Stdn. unter weiterem Rühren und schwachem Rückfluß bis dünnschichtchromatographisch mit Benzol/Aceton 9 + 1 als Fließmittel und konz. H_2SO_4 als Sprühmittel keine Ausgangssubstanz mehr feststellbar war. Dann nutschte man von ungelösten Kaliumsalzen ab, wusch diese noch fünfmal mit 50 ml Aceton aus und erhielt nach dem Eindampfen der vereinigten Acetonlösungen i. V. ein Öl. Dieses nahm man in 300 ml Äther auf und schüttelte je dreimal mit je 50 ml 2n NaOH und Wasser aus. Nach dem Trocknen über entwässertem Magnesiumsulfat und Eindampfen i. V. erhielt man 204 g (92,5 % d. Th.) leicht bräunliche, feste Tafeln vom Schmp. $35-37^{\circ}$ (Lit.: $36-37,5^{\circ}$ 61).

4-Methoxy-2-benzyloxy-acetophenon = Päonol-benzyläther

Die Lösung von 50 g (0,3 Mol) Päonol in 500 ml trockenem Aceton wurde unter Zusatz von 105 g (0,76 Mol) entwässertem Kaliumkarbonat und 65,8 g (0,38 Mol) Benzylbromid unter Rühren und Rückfluß gekocht bis die Eisen(III)-chlorid-Reaktion nach 30 Stdn. negativ war. Man filtrierte von unlöslichen Kaliumsalzen ab, wusch mit trockenem Aceton gut nach und engte das klare, blaß gelbe Filtrat i. V. ein. Man erhielt 71,5 g (92,7 % d. Th.) farblose Rhomben, die durch Digerieren mit Petroläther von anhaftendem Benzylbromid befreit wurden. Die Substanz schmolz bei 82,5-84,5° (Lit.: 82,5 - 84,5°⁴⁵).

Formelschema 6



4-Methoxy-2-benzyloxy-benzaldehyd (XXXVI)

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurde die Lösung von 15,2 g (0,1 Mol) 4-Methoxy-salicylaldehyd und 14,0 g (0,11 Mol) Benzylchlorid in 150 ml Isopropanol zum Sieden erhitzt und in 3 Stdn. eine Lösung von 6,5 g (116 mMol) KOH in 40 ml Methanol/Wasser (1:1) unter Rühren zugetropft. Dann wurde die intensiv gelbe Lösung noch 1 Stde. weitergerührt, von ausgefallenen Kaliumsalzen abfiltriert und i. V. auf etwa 75 ml eingeengt. Aus der braun gewordenen Lösung kristallisierten 18,7 g (78 % d. Th.) harte, fast farblose Prismen und Säulen vom Schmp. 65-66,5^o, welche zur Weiterverarbeitung verwendet wurden. Kristallisieren aus 70 prozent. Alkohol lieferte farblose Nadeln vom Schmp. 65-67^o (Lit.: 67^o 63), 88^o 64).

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXXVI: Man löste eine Spatelspitze 4-Methoxy-2-benzyloxy-benzaldehyd in 1 ml Alkohol und versetzte mit 4 Tropfen 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung⁺⁾ , wobei sofort ein dicker, roter Niederschlag ausfiel. Umkristallisation aus Alkohol/Essigester (1+1) ergab rote Nadelchen vom Schmp. 195-197^o, die im Gemisch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin vom Schmp. 199-200^o bei 171-190^o schmolzen.

2-Phenyl-4-(4-methoxy-2-benzyloxy-benzyliden-)oxazolinon-(5) = Azlacton der 4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylelessigsäure (XXXVIII)

Ein Gemisch von 3,5 g (14,5 mMol) XXXVI, 4,4 g (24,9 mMol) Hippursäure, 4,4 g (53,6 mMol) entwässertem Natriumazetat und

⁺⁾ R 56, 3. Nachtr. DAB 6 (1959).

14,7 ml Essigsäureanhydrid wurden im 250 ml Dreihalskolben unter Feuchtigkeitsausschluß 1 1/2 Stdn. im siedenden Wasserbad kräftig gerührt, wobei sich der erst blaßgelbe Brei zu einer braungelben Suspension verflüssigte^{65, 66}). Dann wurde noch heiß in einen 300 ml Erlenmeyerkolben überführt, 37 ml Alkohol in kleinen Anteilen hinzugefügt und zuletzt 44 ml Wasser. Über Nacht fielen 3,9 g (70 % d. Th.) Azlacton XXXVIII vom Schmp. 161-163° in kleinen, orange-gelben Kriställchen. Man isolierte das Produkt auf der Nutsche, wusch mehrmals mit kleinen Anteilen Alkohol und dann mit siedendheißem Wasser nach und trocknete es an der Luft. Die Ausbeuten waren bei gleicher Reinheit in Ansätzen bis 0,1 Mol gut reproduzierbar. Eine Analysenprobe schmolz nach dem Umkristallisieren aus Eisessig in Form von tief gelben, glänzenden Blättchen bei 162-164°. Wiederholtes Umlösen aus n-Butanol erhöhte den Schmelzpunkt nicht.

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylelessigsäure-nitril (XLI)

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure (XXXIX) :
6,5 g (16,9 mMol) XXXVIII wurden in 68 ml (170 mMol) 10 prozent. wäßriger Natronlauge 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann war keine Ammoniak-Entwicklung mehr festzustellen. Man verdünnte die klare, hellgelbe Lösung mit 200 ml Wasser und kühlte auf Raumtemperatur ab. Dann leitete man SO₂ in mäßigem Strom ein. Nach etwa 5 Stunden war die Lösung gesättigt. Man filtrierte vom ausgefallenen, hauptsächlich aus Benzoesäure bestehenden, kristallinen Niederschlag ab und extrahierte das klare, gelbe Filtrat zweimal mit je 150 ml Äther. Die wäßrige Phase wurde nun im Rundkolben i. V. von restlichem Äther befreit; dann erhitze man die Lösung im Erlenmeyer-Kolben auf offener Flamme zum Sieden und gab 20 prozent. Salzsäure bis

pH 2-3 zu, wodurch SO_2 aus der Lösung vertrieben wurde. Dabei fiel bereits die gewünschte Säure ölig aus ⁶⁷⁾, kristallisierte aber bald noch in der heißen Lösung. Man nutschte heiß ab, wusch neutral (pH 6) und trocknete an der Luft. Man erhielt 3,8 g (75 % d. Th.) rohe XXXIX vom Schmp. 143-147°, welche roh weiterverarbeitet wurde.

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure-oxim (XL) : Man erwärmte die Lösung von 2,71 g (38,9 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 3,8 g (12,7 mMol) rohe XXXIX in 40,6 ml (98,5 mMol) 10 prozent. Natronlauge 5 Min. auf 53-55° und ließ 24 Stdn. bei Raumtemperatur verschlossen stehen ⁶⁵⁾. Dann filtrierte man von ausgefallenen Flocken ab und versetzte das klare, gelbe Filtrat tropfenweise mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion unter kräftigem Rühren. Dabei fiel in weißen Flocken das Oxim aus. Man filtrierte ab, wusch mit kaltem Wasser neutral und trocknete auf dem Tonteller an der Luft. Man erhielt 3,4 g (85,8 % d. Th.) feines, farbloses Pulver. Beim Erhitzen schmolz es um 136-139° unter Bläschenentwicklung, bei 142-144° erstarrte die Schmelze wieder, um erneut bei 170-172° zu schmelzen. Das wasserlösliche Produkt wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylelessigsäure-nitril (XLI) : Man erwärmte 3,4 g (10,8 mMol) XL mit 9 ml Essigsäureanhydrid im Wasserbad, wobei unter plötzlicher, heftiger Reaktion und starker Erwärmung eine braune Lösung entstand. Man erhitzte kurz auf 100° und ließ dann nach Zusatz von 90 ml Wasser 2 Tage stehen. Dabei kristallisierte der zunächst ölige, braune Bodensatz langsam zu feinen, gelben Nadeln. Man wusch auf der Nutsche erst mit viel Wasser, dann zweimal mit je 30 ml Methanol/Wasser (1+1) und erhielt nach dem Trocknen an der Luft 2,55 g (92,7 % d. Th.) vom Schmp. 74-76°. Nach dem Umlösen aus 80 prozent. Alkohol und zweimaligem Umlösen

aus Methanol/Petroläther (7+3) schmolz eine kristallisierte Analysenprobe in feinen, farblosen Nadeln bei 75-76°.

3,160 mg Substanz: 8,710 mg CO₂ , 1,709 mg H₂O .

C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ (253,30)	Ber.: C = 75,87 %	H = 5,97 %
	Gef.: C = 75,22 %	H = 6,05 %

2-Methyl-4-(4'-methoxy-2'-benzyloxy-)benzyliden-oxazolinon-(5)

(XXXVII)

Ein Gemisch von 3,5 g (14,5 mMol) XXXIV, 2,92 g (24,9 mMol) Acetursäure, 4,4 g (53,6 mMol) entwässertem Natriumacetat und 14,7 ml Essigsäureanhydrid wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 7 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 48 stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Anhydrid mit warmem Wasser zersetzt und das erhaltene, dunkelbraune Harz aus Methanol/H₂O (1+1) umkristallisiert. Man erhielt 900 mg (20,9 % d. Th.) orangefarbene Blättchen vom Schmp. 150-151°.

4-Methoxy-phenylessigsäure (Id)

4-Methoxy-phenylthioessigsäuremorpholid: 210 g (1,4 Mol) 4-Methoxy-acetophenon und 68 g (2,1 Mol) Schwefel wurden zusammen mit 150 g (1,75 Mol) Morpholin 5 Stdn. unter schwachem Rückfluß gekocht bei einer Infrabadtemperatur von 120°. Dann goß man 1/4 der heißen, öligen Lösung in kleinen Anteilen in 0,5 l kaltes Was-

ser und rührte und rieb mit dem Glasstab einige Stunden bis der Niederschlag erstarrte. Die überstehende Flüssigkeit wurde abdekantiert und mit den restlichen $3/4$ der öligen Lösung versetzt. Man ließ einige Stunden zur Kristallisation stehen, nutschte ab und wusch gründlich mit Wasser. Dann wurde das Rohprodukt in einer Reibschale mit Wasser sehr fein verrieben, erneut abgenutscht, gewaschen und an der Luft getrocknet. Das so erhaltene Produkt, 323 g (91,9 % d. Th.), schmolz um $58-71^{\circ}$. (Lit. -Ausbeute: 96 % d. Th.; Lit. - Schmp.: $64-67^{\circ}$, analysenrein $71-72^{\circ}$ ³¹).

Man kristallisierte das Produkt aus der 6-7 fachen Menge 70 prozentigem Methanol um und erhielt 263 g (74,8 % d. Th.) vom Schmp. $63-65^{\circ}$. Ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte nach Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung neben einer geringfügigen Verunreinigung einen Fleck, $R_F = 0,68$, unter dem UV-Licht dunkelblau.

Verseifung des 4-Methoxy-phenylthioessigsäuremorpholids: 25 g (99,5 mMol) Thiomorpholid erhitzte man 3 Stdn. in 800 ml (2 Mol) 10 prozent., wäßriger Natronlauge auf dem Drahtnetz zu sprudelndem Sieden unter Rückfluß. Dann hatte sich das braune Öl in der wäßrigen Phase völlig gelöst. Nach dem Abkühlen im Eisbad versetzte man tropfenweise unter Rühren mit konz. HCl bis pH 2. Dabei fiel 4-Methoxy-phenylessigsäure in silbrig glänzenden Blättchen aus. Die Ausbeute betrug 12,9 g (78 % d. Th.) vom Schmp. $83-85^{\circ}$ (Lit. ³¹): $83-85^{\circ}$).

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylessigsäure (Ie)

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylthioessigsäure-morpholid:

21,5 g (84 mMol) 4-Methoxy-2-benzyloxy-acetophenon wurden zusammen mit 4 g (0,125 Mol) Schwefel und 9 g (103 mMol) Morpholin 7 Stdn. unter Rückfluß mit schwacher Kühlung bei einer Infrabad-Temperatur von 120° gekocht. Danach zeigte ein Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangssubstanz mehr. Man löste das schwarzbraune Reaktionsprodukt in 200 ml Chloroform und wusch mit je dreimal 50 ml Wasser, 2n Salzsäure und erneut Wasser aus. Die organische Phase ließ man an der Luft in einer flachen Porzellanschale eindampfen und erhielt über Nacht ein mit Kristallen durchsetztes Harz, das man mit etwa 30 ml Alkohol übergießt und nochmals über Nacht stehen ließ. Man nutschte ab, wusch mehrmals mit kleinen Anteilen kaltem Alkohol nach und erhielt 24 g (80 % d. Th.) gelblich-graues, pulvrig kristallines, zwischen 108-126° schmelzendes Rohprodukt, welches roh hydrolysiert werden konnte.

Beim Umlösen von 1 g Rohprodukt aus 15 ml Methanol kristallisierten am Boden haftende, derbe, beige Kristallrosetten und darüber feine, büschelige, schwachgelbe Nadeln, welche sich durch leichtes Umschwenken aufwirbeln und mit der methanolischen Lösung abdekantieren ließen. Die Rosetten schmolzen bei 126-129°, wogen 0,5 g und stellten das Thiomorpholid dar. Die Nadeln schmolzen bei 133-135°, wogen 0,1 g und stellten ein Nebenprodukt dar.

Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel, Benzol/Eisessig 9+1, zeigten beide Produkte nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung einen Fleck; das Thiomorpholid, R_F 0,74, war unter dem UV-Licht auf der Platte dunkelblau, das Nebenprodukt, R_F 0,97, fluoreszierte stark hellblau. Nach dem Kristallisieren aus Methanol und aus Benzol/Ligroin 1+1 schmolz eine Analysenprobe des Thio-

morpholids bei 131-132°.

2,494 mg Substanz: 6,125 mg CO₂ , 1,446 mg H₂O .

C₂₀H₂₃O₃NS (357,48) Ber.: C = 67,20 % H = 6,49 %
Gef.: C = 67,02 % H = 6,49 %

Das bei der Willgerodt - Reaktion erhaltene Nebenprodukt fluoreszierte schon im Tageslicht stark blau in verschiedenen organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Aceton, Methanol, Dimethylformamid. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol und aus Benzol/Ligroin (1+1) schmolz es bei 134-135°.

UV-Absorption in n-Butanol:

$\lambda_{\max}$: 345 m μ (ϵ = 50,0 · 10³)

$\lambda_{\min}$: 272 m μ (ϵ = 5,5 · 10³)

Fluoreszenz-Messung ^{+) in Toluol p.a.:}

$\lambda_{\max}$: 418 m μ , F_{rel}: 44,5

(Standard: POP, 50 sktl. halbmaximaler Ausschlag, Anregung:

32, Verstärkung 1 : 10 : 8, Eingangsspalt: 2 mm, Ausgangsspalt: 0,3 mm).

Mit der Lassaigne -Probe ließ sich Schwefel, jedoch kein Stickstoff nachweisen. Eine Molekulargewichtsbestimmung nach der osmometr. Methode ergab 393,9.

Die Elementaranalyse der Substanz ergab:

2,660 mg Substanz: 7,391 mg CO₂ , 1,347 mg H₂O .

Gef.: C = 75,83 % H = 5,67 %

+) Im ZEISS-Spektral-Fluorometer PMQ II.

4-Methoxy-2-benzyloxy-phenylessigsäure (Ie).

a) Aus reinem Thiomorpholid: 500 mg (1,4 mMol) Thiomorpholid vom Schmp. 126-129° wurden in 13 ml (28 mMol) 10 prozent., wäßriger Natronlauge und 12,5 ml Alkohol 9 Stdn. unter Rückfluß über freier Flamme auf dem Drahtnetz gekocht. Dann versetzte man mit 25 ml Wasser und filtrierte ein ausgefallenes Neutralprodukt, 120 mg, ab. Aus dem klaren, eisgekühlten Filtrat wurde die Phenylessigsäure unter Rühren durch tropfenweise Zugabe von konz. Salzsäure gefällt. Man nutschte ab, wusch mit kleinen Anteilen kaltem Wasser bis pH 5, trocknete an der Luft und erhielt nach dem Kristallisieren aus Ligroin/Benzol 4+1, 350 mg (91 % d. Th.) feine, farblose Nadelchen vom Schmp. 113-115°. Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung einen unter der UV-Lampe dunkelblauen, bei Tageslicht rosafarbenen Fleck, R_F 0,62.

Zur Äquivalentgewichtsbestimmung wurde die in 4,74 ml n/10 KOH gelöste Phenylessigsäure nach Zusatz eines Tropfens Phenolphthalein als Indikator mit n/10 HCl zurücktitriert.

74,0 mg Substanz: Verbrauch n/10 KOH : 2,69 ml.

$C_{16}H_{16}O_4$	Ber.: 272,3
	Gef.: 275,0

Nach weiterem, zweimaligem Kristallisieren aus Benzol/Ligroin 1+4 schmolz eine Analysenprobe bei 116-117°.

2,347 mg Substanz: 6,038 mg CO_2 , 1,226 mg H_2O .

$C_{16}H_{16}O_4$ (272,30)	Ber.: C = 70,58 %	H = 5,92 %
	Gef.: C = 70,21 %	H = 5,85 %

b) Aus Thiomorpholid-Rohprodukt: Bei der Verseifung des Rohproduktes erhielt man aus 20 g in derselben Weise 11 g um 90-100° schmelzende Säure. Mehrmaliges Umfällen aus über Celite filtrierter Bikarbonatlösung mit Salzsäure ergab 6,7 g (43,6 % d. Th.) Ie vom Schmp. 113,5-115°. Umkristallisationsversuche aus Wasser, Ligroin/Benzol 4+1 und Alkoholen waren sehr verlustreich.

Das bei der Verseifung angefallene Neutralprodukt schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Benzol/Ligroin 1+4 bei 91-92,5°. Die winzigen, farblosen Nadelchen zeigten im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung einen unter der UV-Lampe dunkelblauen Fleck (R_F 0,36). Sie enthielten keinen Schwefel, Stickstoff lag vor.

1,751 mg Substanz: 4,604 mg CO_2 , 1,044 mg H_2O .

Gef.: C = 71,76 % H = 6,67 %

Ein Versuch zur Benzylierung von 4-Methoxy-2-hydroxy-phenyl-essigsäure mit Benzylchlorid in 2n NaOH bei 60° ergab ein nicht kristallisierbares, gelbes Öl, das dünnschichtchromatographisch neben einigen Verunreinigungen 2 Haupt-Reaktionsprodukte mit R_F 0,68 und R_F 0,74 aufwies. Bei einer Äquivalenzgewichtsbestimmung, welche wie vorstehend beschrieben durchgeführt wurde, wurde ein Wert von 323 erhalten. Vermutlich lag neben Ie mit dem niedrigen R_F -Wert noch [4-Methoxy-2-benzyloxy-phenyl] - [benzyl] -essigsäure mit dem höheren R_F -Wert vor.

4-Methoxy-2-hydroxy-phenylelessigsäure-methylester ⁺⁾

11,0 g (66 mMol) 4-Methoxy-2-hydroxy-phenylelessigsäure wurden in 100 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 6 Tr. konz. H_2SO_4 12 Tage bei Raumtemperatur auf der Schüttelbank geschüttelt. Dann war dünnschichtchromatographisch keine Ausgangssubstanz mehr sichtbar. Nach dem Einengen i. V. auf ein geringes Volumen fielen 12,2 g (94 % d. Th.) schwach gelbliches, feinkristallines Pulver aus. Es schmolz bei 60-63⁰ und roch eigenartig nach Vanillin. Beim Kristallisieren aus Methanol/Wasser 2+8 erhielt man feine, farblos glänzende Blättchen vom Schmp. 65-66,5⁰. Die Aminoantipyrin-Reaktion war blutrot.

7-Methoxy-4-methyl-chromen-(3)

In einem 100 ml-Dreihalskolben wurden 136 mg (5,6 mMol) Magnesiumspäne mit 3 ml trockenem Äther bedeckt und unter Rühren bei Raumtemperatur nach Zugabe eines Körnchens Jod tropfenweise im Laufe 1/2 Stde. mit einem Gemisch aus 793 mg (5,6 mMol) Methyljodid und 8 ml Äther versetzt. Dann erhitzte man unter ständigem Rühren auf dem Wasserbad noch 1 Stde. zu gelindem Sieden. Nach dem Abkühlen tropfte man die Lösung von 1,0 g (5,6 mMol) 7-Methoxychromanon-(4) in 12 ml trockenem Äther hinzu und erhitzte schließlich eine weitere Stunde zum Sieden. Nach dem Erkalten schüttelte man mit einem Überschuß eiskalter, 20 prozent. NH_4Cl -Lösung und 30 ml Äther aus; die organische Phase wurde mit gesättigter Thio-sulfatlösung entfärbt, mit Wasser gewaschen und über entwässertem Magnesiumsulfat getrocknet. Ein Dünnschichtchromatogramm, Fließ-

+) Privatmitteilung Dr. G. Volz.

mittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte neben Ausgangschromanon, R_F 0,61, hauptsächlich 7-Methoxy-4-methyl-chroman-4-ol, R_F 0,48, als dunkelblaue Flecken nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein-lösung unter dem UV-Licht.

Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. V. erhaltene, gelbe Öl wurde in Äthanol/konz. Salzsäure gelöst und blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann goß man die tiefrote Lösung in Wasser, extrahierte mit Äther, schüttelte die organische Phase mit 2n NaOH und mit Wasser gründlich aus und dampfte nach dem Trocknen über entwäss. Magnesiumsulfat i. V. ein. Durch Destillieren des gelben, öligen Rückstandes im Kugelrohr erhielt man bei 2,5 Torr und 150-160° (Luftbadtemp.) 500 mg (50,5 % d. Th.) farbloses Öl vom n_D^{20} : 1,596. (Lit. n_D^{23} : 1,590⁴⁶). Das Produkt zeigte dünnschicht-chromatographisch R_F 0,9 und ließ noch geringfügige Beimengungen von unumgesetztem Ausgangschromanon erkennen.

2.) Desoxybenzoine.

2.4-Dihydroxy-3',4'-dimethoxy-desoxybenzoin (IIa)

In einer auf 0° vorgekühlten Gußstahlbombe von 0,5 l Fassungsvermögen wurden 9,8 g (0,05 Mol) Homoveratrumsäure ¹⁾ (Ia) und 11 g (0,1 Mol) Resorcin mit 80 ml eiskalter, technischer, wasserfreier Flußsäure versetzt ²⁾. Die festverschlossene Bombe blieb $4\frac{1}{4}$ Stdn. im Wasserbad bei einer Temperatur von etwa 40° unter gelegentlichem Umschütteln. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde unter gutziehendem Abzug in dünnem Strahl unter kräftigem Rühren in 1 l Eiswasser (Gemisch aus feingestoßenem Eis und Wasser) im Polyäthylengefäß eingegossen. Dabei fielen hellbraune Kristallflocken aus. Man ließ 2-3 Stunden stehen, saugte ab und wusch auf der Nutsche mit viel kaltem Wasser neutral. Nach dem Trocknen auf dem Tonteller erhielt man 14,4 g feinkristallines, hellbeige gefärbtes, um $155-170^{\circ}$ schmelzendes Rohprodukt. In Anteilen von 5 g kristallisierte man das Rohprodukt aus 50 ml Alkohol unter Zusatz von Kohle, wobei man zum schwach gelb gefärbten, heißen Filtrat Wasser tropfte, bis eine eben auftretende Trübung bestehen blieb. Die reine Substanz kristallisierte in Form farbloser Nadeln. Man erhielt (aus 5 g Rohprodukt) 4,1 g (85,5 % d. Th.) vom Schmp. $176-179^{\circ}$ (Schmp. Lit.: $176,5^{51}$, $176-177^{\circ 3)$). Die Substanz zeigte rotviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Die Darstellung war in Ansätzen bis zu 0,2 Mol Homoveratrumsäure gut reproduzierbar.

2-Hydroxy-4.3'.4'-trimethoxy-desoxybenzoin (IIIa)

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 8,0 g (28 mMol) 2.4-Dihydroxy-3'.4'-dimethoxy-desoxybenzoin (IIa) (Schmp. 176-178⁰) und 8,0 g (58 mMol) frischgeglühtes Kaliumkarbonat mit 100 ml trockenem Aceton versetzt. Unter Rühren wurde der Ansatz in einer Pilzheizhaube zu gelindem Sieden erhitzt, 3 ml (32,4 mMol) Dimethylsulfat auf einmal zugesetzt und unter Rückfluß 6 1/2 Stdn. gekocht. Dann wurden noch heiß ungelöste Kaliumsalze abgenutscht, mehrmals mit kleinen Anteilen heißen Acetons ausgewaschen und die rotbraune, dunkelgrün fluoreszierende Lösung i. V. bis fast zur Trockene eingengt. Noch eben feucht wurde der Rückstand sofort mit 25 ml einer kalten Mischung aus Alkohol/Wasser 3+2 in eine Porzellanschale überführt und mit einem Spatel fein zerrieben. Anschließend sammelte man das Produkt auf der Nutsche, saugte die rotbraune Mutterlauge langsam ab und wusch noch mehrmals mit kleinen Anteilen eiskaltem 55 prozentigem Äthanol nach, bis der Durchlauf farblos war. Man erhielt 7,2 g (88,5 % d. Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 118-120⁰ (Lit.: 71,1 % d. Th., Lit.: 116-117⁰ 3); 119⁰ 51). Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 19+1, war die Substanz einheitlich. Nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ und Trocknen bei 80⁰ wurde ein rosa Fleck, R_F 0,82, sichtbar. R_F der Ausgangssubstanz 0,22. Setzte man Rohprodukt von (IIa) ohne vorhergehende Umkristallisation zur Monomethylierung ein, erhielt man 6,6 g (81 % d. Th.) schwach gelblich gefärbte Kristalle vom Schmp. 116-117⁰.

2.4-Dihydroxy-desoxybenzoin (IIb)

13,6 g (0,1 Mol) Phenyllessigsäure (Ib) und 22,0 g (0,2 Mol) Resorcin wurden in einer auf 0° vorgekühlten Gußstahlbombe von 0,5 l Fassungsvermögen mit 150 ml eiskalter 98-100 prozent., technischer Flußsäure versetzt und 6 Stdn. im Wasserbad bei 50° unter gelegentlichem Umschütteln aufbewahrt. Nach der Abkühlung auf 0° wurde in 1 l eines Gemisches aus feinzerstoßenem Eis und Wasser gegossen. Nach 2 Stdn. wurde die hellbeige, flockige Fällung von der grün fluoreszierenden Säure abgenutscht, neutral gewaschen und auf dem Tonteller getrocknet. Man erhielt 21,7 g (95,3 % d. Th.) hellbeige farbenes Pulver vom Schmp. 115-116° (Lit.: 114° 16b), 115° 16a), 114-115° 38)). Bei verdoppelter Ansatzmenge war das Ergebnis mit einer Ausbeute von 44,8 g (98,5 % d. Th.) und einem Schmp. von 114-116° gut reproduzierbar. Das erhaltene Rohprodukt war sehr rein. Es ließ sich aus heißem Wasser sowie aus verdünntem Alkohol gut umkristallisieren; es fielen daraus feine Kristallnadeln vom Schmp. 115-116°.

2-Hydroxy-4-methoxy-desoxybenzoin (IIIb)

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 8,0 g (34,8 mMol) (IIb) und 8,0 g (58 mMol) entwässertes Kaliumcarbonat mit 100 ml trockenem Aceton und 3,3 ml (35,6 mMol) Dimethylsulfat versetzt. Dann wurde die Suspension unter Rühren 6 Stdn. bei schwachem Sieden unter Rückfluß gehalten (Pilzheizhaube, Stufe I).

Nach Beendigung der Reaktion wurde sofort von unlöslichen Kaliumsalzen abfiltriert, diese noch mehrmals mit heißem Aceton gewaschen und das Filtrat i. V. fast völlig vom Lösungsmittel befreit.

Eben noch feucht wurde der Rückstand in eine Porzellanschale überführt und mit ca. 15 ml eiskaltem, 60 prozent. Alkohol digeriert. Dann trennte man auf der Nutsche von der rotbraunen Mutterlauge und wusch das Produkt mehrmals mit wenig 55 prozentigem Alkohol, bis das Filtrat wasserklar ablief. Man erhielt so 7,4 g (87,3 % d. Th.) weißes, feinkristallines Pulver vom Schmp. 87,5-89,5°. (Schmp. Lit.: 90° (aus Äthanol)¹⁷⁾, 88°¹⁸⁾, 92°⁵¹⁾.

Verdoppelung und Vervierfachung der Ansatzmengen brachten sehr gut reproduzierbare Ergebnisse. (14,9 g (87,6 % d. Th.), Schmp. 87,5-88,5°, 29,2 g (86,1 % d. Th.), Schmp. 87-89°).

Die Umkristallisation aus 70 prozentigem Alkohol erwies sich von verschiedenen Methoden als die beste: man erhielt aus 500 mg (IIIb) vom Schmp. 85-88° 430 mg weiße Kristallnadeln vom Schmp. 87,5-89°.

2.4-Dihydroxy-2',4'-dimethoxy-desoxybenzoin (IIc)

In einer auf 0° vorgekühlten Gußstahlbombe von 0,36 l Fassungsvermögen wurden 11 g (100 mMol) Resorzin und 9,8 g (50 mMol) 2,4-Dimethoxy-phenylessigsäure (Schmp. 111-113°) (Ic) mit 100 ml eiskalter, 98-100 prozentiger technischer Flußsäure versetzt. Nach 6-stündiger Reaktion im Wasserbad bei 45° wurde die Bombe erneut eisgekühlt und in 1 l Eiswasser vorsichtig eingerührt. Man nutschte nach 2-stündigem Stehen den grünlich braunen, flockigen Niederschlag ab, wusch ihn mit viel kaltem Wasser säurefrei und erhielt nach dem Trocknen an der Luft 12,4 g zwischen 125-180° schmelzendes Rohprodukt. (Lit.: 155-156°^{25,69)}). Da Umkristallisationsversuche aus verd. Alkohol, Benzol, Cyclohexan, Wasser u. a. eine sehr ver-

lustreiche Reinigung bedeuteten, unterwarf man das Rohprodukt direkt der Monomethylierung.

2-Hydroxy-4.2'.4'-trimethoxy-desoxybenzoin (IIIc)

In einem 250 ml-Dreihalskolben suspendierte man 8,0 g (58 mMol) frisch entwässertes Kaliumkarbonat in einer Lösung von 8,0 g (28 mMol) Rohprodukt von IIc in 100 ml trockenem Aceton und versetzte mit 3,0 ml (4,08 g = 32,4 mMol) Dimethylsulfat. Unter Rühren hielt man die Suspension 6 Stdn. bei schwachem Sieden unter Rückfluß. Dann nutschte man ungelöste Kaliumsalze ab, wusch diese mehrmals mit wenig heißem Aceton aus und engte die Lösung i. V. ein. Das dabei ausgefallene, durch gelbe Schmierer verunreinigte Kristallprodukt wurde mit 25 ml heißem, 80 prozent. Alkohol digeriert, wobei die Verunreinigungen sich lösten und das kristalline Produkt als Bodensatz zurückblieb. Man wusch auf der Nutsche noch mehrmals mit heißem 80 prozent. Alkohol in kleinen Anteilen aus und erhielt 3,6 g (43 % d. Th.) vom Schmp. 114-116°. Nach dem Kristallisieren aus 70 prozent. Alkohol gewann man IIIc in farblosen Nadeln vom Schmp. 116-117° (Lit.: 114-115°²⁵). IIIc löste sich nur sehr schwer beim Erwärmen in 2n Natronlauge. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion war rötlich violett. Im Dünnschichtchromatogramm, mit Benzol/Eisessig 19+1 als Fließmittel, hatte IIIc einen $R_F = 0,66$, IIc einen $R_F = 0,28$.

2.4-Dihydroxy-4'-methoxy-desoxybenzoin = Ononetin (II d)

13,3 g (0,08 Mol) 4-Methoxy-phenylelessigsäure (Id) und 17,6 g (0,16 Mol) Resorzin wurden in einer auf 0° vorgekühlten Gußstahl-bombe von 0,36 l Fassungsvermögen mit 150 ml eiskalter 98-100 prozent. technischer Flußsäure versetzt. Dann ließ man 5 1/2 Stdn. bei 43 bis höchstens 50° unter gelegentlichem Umschütteln im Was-serbad reagieren und zersetzte nach dem Abkühlen auf 0° in 1,5 l eines Gemisches aus feinzerstoßenem Eis und Wasser unter kräftigem Rühren. Dabei fiel ein hellbeige, flockiger Niederschlag, den man nach einigem Stehen abnutschte, säurefrei wusch und auf Tontellern an der Luft trocknete. Man erhielt 19,8 g (98,5 % d. Th.) vom Schmp. 155-159°. (Lit.: 158-159°³²), 161-162°³⁸). Das Pro- dukt zeigte rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

2-Hydroxy-4.4'-dimethoxy-desoxybenzoin (III d)

18,4 g (71 mMol) Ononetin (II d) wurden in 200 ml trockenem Ace- ton gelöst und unter Zusatz von 32 g (0,23 Mol) frisch geglühtem Ka- liumkarbonat und 6,7 ml (0,072 Mol) Dimethylsulfat 6 1/2 Stdn. un- ter Rückfluß und Rühren gekocht. Nach dem Stehen über Nacht nutsch- te man vom anorganischen Schlamm ab, wusch diesen mehrmals mit kleinen Anteilen trockenen Acetons aus und engte das Filtrat i. V. ein. Dabei wurde der entstandene Niederschlag noch feucht sofort in eine Porzellanschale überführt und mit 55 prozentigem Alkohol digeriert. Dann nutschte man ab, wusch mehrmals mit kleinen Anteilen kaltem 60 prozent. Alkohol nach und erhielt 14,7 g (75,6 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 102-105° (Lit.: 102,5-104°³³).

3.) Isoflavone

7. 3'. 4'-Trimethoxy-isoflavon (IVa)

a) Durch Kondensation mit Ameisensäureester und Na : In einem 250 ml Rundkolben wurden 2 g (87 mMol) Natrium in wasserfreiem Xylol geschmolzen und durch heftiges Schütteln in feine bis stecknadelkopfgroße Granula verteilt. Nach dem Abkühlen goß man das Lösungsmittel ab und versetzte unter Kühlen im Eisbad mit einer Suspension von 3,0 g (10,2 mMol) (IIIa) in 30 ml (0,4 Mol) Ameisensäureäthylester in der Weise, daß man durch Drehen des Kolbens nach und nach die über die Gefäßwand verteilten Natriumkügelchen in die Suspension spülte. Alsbald erfolgte die Reaktion unter Aufbrodeln und starker Erwärmung. Sie war durch vorsichtige Zugabe des Natriums in kleinen Anteilen jedoch gut zu steuern. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde der Kolben mit einem Gummistopfen fest verschlossen und 48 Std. bei 0° im Eisschrank aufbewahrt. Die zunächst weißliche Masse färbte sich braun und wurde fest. Schließlich ließ man zunächst bei Raumtemperatur dann im Wasserbad bei 70° nachreagieren und dampfte gleichzeitig überschüssigen Ameisensäureäthylester ab. Dann wurde mit 50 ml Methanol und 10 ml konz. Salzsäure einige Stunden stehen gelassen, vom ausgefallenen NaCl abfiltriert und zur Kristallisation über Nacht beiseite gestellt. Man erhielt 1,58 g (49,7 % d. Th.) feinverfilzte Kristalle vom Schmp. 160-162° (Lit. : 164-165° (aus Äthanol))³⁾. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion war negativ.

b) Mit ortho-Ameisensäureester in Pyridin-Piperidin: Die Lösung von 2,0 g (6,8 mMol) (IIIa) in 20 ml trockenem, über KOH destilliertem Pyridin wurde unter Zusatz von 7,0 ml (47,6 mMol) ortho-Ameisensäuretriäthylester⁴⁾ (Kp: 145-146°) und 0,5 ml Piperidin unter Rückfluß gekocht. Die erst gelbe Lösung wurde braun. Nach 25 1/2-

stündigem Sieden und 36-stündigem Stehen bei Raumtemperatur fiel die Probe auf phenol. Ausgangsdesoxybenzoin mit Eisen(III)-chlorid-Lösung negativ aus. Man goß in 250 ml mit HCl angesäuertes Wasser, wobei ein dichter, flockiger, hellbeige Niederschlag ausfiel, der sich durch anhaftende Luftblasen an der Flüssigkeitsoberfläche ansammelte. Nach Absaugen und gründlichem Waschen mit viel Wasser wurde an der Luft getrocknet. Die Rohausbeute betrug 2,0 g (94,4 % d. Th.) vom Schmp. 157-162°. Nach dem Kristallisieren aus 50 ml Alkohol/Wasser 3+2 erhielt man 1,6 g (75,5 % d. Th.) IVa vom Schmp. 162-165° als weiße, feinfilzige Nadeln und harte Prismen. (Schmp. Lit.: 164-165° (aus Äthanol)³⁾).

Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Diisopropyläther, zeigte einen nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ unter UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck, R_F 0,42, identisch mit der unter A.) erhaltenen Substanz. R_F-Wert des unter UV-Licht dunkelblauen Flecks des Ausgangs-Desoxybenzoins: 0,68.

Ein Versuch der Kondensation im zugeschmolzenen Rohr bei 80°, bei der an Stelle von Pyridin absol. Methanol verwendet wurde, ergab reine Ausgangssubstanz zurück.

7-Methoxy-isoflavon (IVb)

a) Mit ortho-Ameisensäure-äthylester: In einem 100 ml Rundkolben wurden 5,0 g (20,75 mMol) (IIIb) in 50 ml über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin gelöst und mit 2,5 ml Piperidin sowie 20,4 ml (0,125 Mol) ortho-Ameisensäure-äthylester⁴⁾ versetzt. Die klare, gelbe Lösung kochte man unter Rückfluß bei einer Infrabadtemperatur von 135° so lange, bis die negative Eisen(III)-

chlorid-Reaktion und ein Dünnschichtchromatogramm das Verschwinden der Ausgangssubstanz anzeigten. Nach 36 Std. war die Reaktion beendet. Man ließ die nun rotbraune Lösung erkalten und erhielt nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur 1,65 g lange, schmale, silberglänzende Blättchen vom Schmp. $158,5-160,5^{\circ}$, welche direkt aus dem Ansatz kristallisierten. Das Produkt wurde auf der Nutsche mit Alkohol/ $2nH_2SO_4$ 3+2 und anschließend mit Wasser gut ausgewaschen. Durch Eingießen der Mutterlauge in 200 ml 1n H_2SO_4 erhielt man noch 3,0 g hellglänzende Blättchen vom Schmp. $151-154^{\circ}$, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei $157-159^{\circ}$ schmolzen (Lit.: $158-159^{\circ}$ 19). (Die Gesamtausbeute betrug 89,5 % d. Th.).

Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 19+1, zeichnete sich (IVb) nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 durch hellblaue Fluoreszenz unter UV-Licht aus, R_F 0,44. Das Ausgangsdesoxybenzoin (IIIb) erschien gelblich mit einem R_F 0,63.

b) Mit Ameisensäure-äthylester und Na-Staub:

1. Herstellung einer Natrium-Dispersion mit einer Teilchengröße von $2-20\mu$:

Mit der Labortype des Natrium-Dispergators der Fa. DEGUSSA 20) wurden 1,3 l einer 33 %igen Natrium-Dispersion in p-Xylol frisch bereitet. Dabei wurde unter Stickstoff-Atmosphäre das in das wasserfreie Lösungsmittel eingetragene Natrium bei $97,7^{\circ}$ geschmolzen und dann bei 9000 U/min. dispergiert. Die Dispersionszeit betrug 1 Stde., die Badtemperatur $115-125^{\circ}$; die Betriebstemperatur wurde durch die beim Dispergiervorgang entwickelte Reibungswärme aufrechterhalten. Nach der Verteilung wurde die noch heiße Dispersion sofort mit N_2 in eine Duran-Glasflasche gedrückt und unter diesem Gas aufbewahrt. Die Dispersion war hellgrau und dünnflüssig. Sie ließ

sich nach dem Erkalten und Aufschütteln bequem in kleiner Menge abfüllen.

2. Darstellung von (IVb):

In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 120 ml trockenes p-Xylol mit 2 ml der 33 %igen Na-Dispersion versetzt. Dann fügte man 2,0 g (8,3 mMol) (IIIb), gelöst in 30 ml p-Xylol, und Unterkühlung und starkem Rühren tropfenweise innerhalb von 2 Stdn. 15,0 ml (0,2 Mol) frisch destilliertem Ameisensäureäthylester hinzu. Die zunächst teilweise erstarrte, graue Suspension (Schmp. des p-Xylols: 13-14°) färbte sich unter Verflüssigung zunächst olivgrün, dann dunkel und schließlich hellbraun. Die Temperatur stieg während der Reaktion kaum merklich an. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen und zog dann das Lösungsmittel i. V. ab. Der gelbe Rückstand wurde in 50 ml Methanol und 15 ml konz. HCl aufgenommen und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann filtrierte man vom ausgefallenen NaCl ab und stellte zur Kristallisation beiseite. Über Nacht fiel aus der Lösung ein kristalliner Niederschlag mit einem Schmelzintervall von 78-130°. Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 19+1, Sprühmittel konz. H₂SO₄, ließ sich sowohl in dieser Fällung als in der Mutterlauge das gewünschte Isoflavon (IVb) durch seine hellblaue Fluoreszenz unter dem UV-Licht feststellen, R_F 0,53. Daneben war aber noch Ausgangsdesoxybenzoin (IIIb) R_F 0,73 vorhanden. Zur Entfernung dieser Ausgangssubstanz engte man die Mutterlauge i. V. ein, goß in Wasser und extrahierte das flockig ausgefallene Produkt mit 100 ml Äther und löste darin auch das bereits isolierte Rohprodukt. Die Ätherlösung wurde erschöpfend mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt und dann mit Wasser neutral gewaschen. Dabei fielen zuletzt 100 mg feine, weiße Kristallnadeln aus; es handelte sich um sehr reines IVb vom Schmp. 158-160°. Aus der Ätherlösung ließ sich kein reines Isoflavon isolieren, so daß man zur Trennung von

restlicher Ausgangssubstanz an bas. Al_2O_3 (Giulini) mit Methylenchlorid chromatographierte. So erhielt man insgesamt 665 mg (32,1 % d. Th.) (IVb) vom Schmp. 157-159° (Lit.: 158-159° 19).

7. 2', 4'-Trimethoxy-isoflavin (IVc)

In einem 100 ml-Rundkolben löste man 2,0 g (6,8 mMol) Desoxybenzoin IIIc in 20 ml entwässertem Pyridin und versetzte die gelbe Lösung mit 0,5 ml Piperidin und 6,8 ml (41,5 mMol = 6,1 g) Ortho-Ameisensäuretriäthylester. Dann kochte man 44 Std. unter Rückfluß bei einer Infrabadtemperatur von 135°. Dünnschichtchromatographisch war nun keine Ausgangssubstanz mehr sichtbar. Es trat das gewünschte Isoflavin neben geringfügigen Verunreinigungen als gelber Fleck, $R_F = 0,53$, deutlich hervor. (Flm.: Benzol/Eisessig 9+1, Sprühreagenz: konz. H_2SO_4).

Nach dem Erkalten goß man die braune Lösung in 200 ml 1n H_2SO_4 , wobei sich zunächst ein Öl absetzte, das sich rasch in einen flockigen Niederschlag verwandelte. Nach dem Stehen über Nacht nutschte man ab, wusch säurefrei und trocknete das Produkt auf dem Tonteller an der Luft. Man erhielt 2,0 g (94,4 % d. Th.) Kristallinat vom Schmp. 145-148°. Nach zweimaliger Kristallisation aus 80 prozent. Alkohol wurden farblose Nadeln vom Schmp. 147-148,5° erhalten. Säulenchromatographie an Al_2O_3 mit Methylenchlorid lieferte eine sehr reine IVc vom Schmp. 149-150°. (Lit.: 148-149° 25), 148° 26).

UV-Absorption in Alkohol:

$$\lambda_{\text{max}} : 286, 247 \text{ m}\mu ; \quad \lambda_{\text{min}} : 276 \text{ m}\mu$$

$$\epsilon \cdot 10^3 : 37,8, 67,5 ; \quad 35,0$$

7.4'-Dimethoxy-isoflavon (IVd)

5,44 g (20 mMol) Desoxybenzoin (IIIId) wurden in 50 ml trockenem, frisch destilliertem Pyridin gelöst und unter Zusatz von 2,5 ml Piperidin und 20,4 ml (18,3 g = 125 mMol) Orthoameisensäureäthylester gelöst und 20 Stdn. unter Rückfluß in schwachem Sieden gehalten. Nach dieser Reaktionszeit zeigte sich dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 10 %, Ausgangssubstanz nurmehr in Spuren, $R_F = 0,89$. Das gewünschte Isoflavon war sonst einheitlich und zeigte nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 einen rosa Fleck unter der UV-Lampe. Über Nacht kristallisierte aus dem erkalteten Reaktionsansatz ein Teil des Produkts in harten Tafeln aus, 1,48 g vom Schmp. $160-162^\circ$. Restliche 3,8 g gewann man als feinkristallines Produkt vom Schmp. um $132-150^\circ$ durch Eingießen der Mutterlauge in 1 n H_2SO_4 . Nach dem Umkristallisieren aus 80 prozent. Alkohol blieben 2,5 g feinfilzige, farblose Nadeln vom Schmp. $163-164,5^\circ$. Die Gesamtausbeute betrug 3,98 g (72 % d. Th.) (Lit.: $158-159^\circ$ 33), $162-163^\circ$ 36,32), $160-161^\circ$ 35,52)).

B.) In 2-Stellung unsubstituierte Isoflavanone und Isoflavanole.

7. 3', 4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIa)

1,0 g (3,2 mMol) Isoflavon (IVa) wurden im 250 ml Dreihalskolben unter Feuchtigkeitsausschluß in 100 ml trockenem THF gelöst und im Aceton-Trockeneisbad auf -80° gekühlt ⁺⁾ . Dann versetzte man unter Rühren in kleinen Anteilen mit 400 mg (10,5 mMol) LiAlH_4 und ließ 2 Std. bei -80° unter Rühren weiterreagieren. Mit Eisessig versetzte man vorsichtig überschüssiges LiAlH_4 , ließ über Nacht stehen, versetzte den Ansatz mit Äther und extrahierte die Ätherlösung mit 2n Natronlauge sowie Wasser. Aus der getrockneten Ätherlösung erhielt man nach dem Eindampfen ein kristallines Rohprodukt, das nach dem Umlösen aus 80 prozent. Alkohol 0,5 g (49,7 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. $136-137^{\circ}$ lieferte. Ein Gemisch mit der durch katalytische Hochdruckhydrierung ⁺⁺⁾ aus demselben Ausgangsisoflavan IVa erhaltenen VIIIa vom Schmp. $135-136^{\circ}$ zeigte keine Schmelzpunktsdepression. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, zeigte VIIIa nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 einen gelben Fleck bei $R_F = 0,59$.

Beim Umlösen des Rohproduktes blieb als Rückstand ein schwer lösliches Nebenprodukt vom Schmp. $225-230^{\circ}$. Es zeigte keine Amminopropylpyridin-Reaktion auf phenolische Hydroxylgruppen mit freier para-Stellung, war jedoch in 2n NaOH in der Kälte sehr schwer löslich. Der R_F -Wert betrug 0,02 mit Benzol/Aceton 9+1 als Fließmittel. Im IR-Spektrogramm zeigte sich eine OH-Bande bei $2,85 \mu$ und zwei Ketobanden bei $5,8 \mu$ und $5,95 \mu$.

+) Privatmitteilung Frl. Dr. G. Volz.

++) Ausgeführt durch Frl. Dr. G. Volz am hiesigen Institut.

Nach diesen Ergebnissen könnte es sich bei dem Nebenprodukt um durch Ringspaltung, Hydrierung und nachfolgende Acetylierung gebildete 3,4-Dimethoxy-phenyl- [4-methoxy-2-acetoxy)-acetoxy-benzyl] -essigsäure handeln. Nach dem Umlösen aus 80 prozent. Alkohol schmolz eine Analysenprobe bei 232-234°.

2,525 mg Substanz,

$C_{22}H_{24}O_9$ (432,43)

Ber.: C = 61,11 % H = 5,59 %

Gef.: C = 61,07 % H = 5,63 %

7-Methoxy-isoflavanon (VIIIb)

a) Durch Ringschluß mit Atropasäure: 4,2 g (34 mMol) Resorcinmonomethyläther und 5,0 g (34 mMol) Atropasäure wurden in einer auf 0° vorgekühlten Gußstahlbombe von 0,5 l Fassungsvermögen mit eiskalter, 98 %iger Flußsäure versetzt. Man ließ 22 Stdn. bei 18° stehen und verfolgte die Reaktion dünnschichtchromatographisch. Dann goß man unter Rühren in ein 0,5 l Gemisch aus Eis und Wasser und erhielt nach einigem Stehen ein halb harziges, halb flockiges, rot gefärbtes Reaktionsprodukt, das dünnschichtchromatographisch 10 verschiedene Flecken zeigte. Man löste das Produkt in wenig heißem Alkohol klar auf und tropfte in 300 ml "Löwenbeinlauge", 1,5 %ige NaOH ¹³⁾, die sich sofort beigefarben trübte. Man schüttelte die Lauge 15 Stdn. auf der Schüttelmaschine und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab, wusch diesen neutral und trocknete ihn an der Luft. Man erhielt a) 800 mg hellockerfarbenes Pulver mit einem Schmelzintervall von 65-100°. Aus dem Filtrat ohne Waschwasser erhielt man durch Aussalzen mit 5 g NH_4Cl b) weitere 1,9 g Rohprodukt vom Schmelzintervall 70-100°. Nach erfolglosen Kristallisations-

versuchen aus verschiedenen Lösungsmitteln reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Al_2O_3 . (Säulenfüllhöhe: 17 cm, Durchmesser 2,7 cm) 700 mg des Produktes a) chromatographierte man mit Äther und fing das Eluat in 15 Fraktionen zu je 20 ml auf. Die letzten 5 Fraktionen lieferten VIIIb in kristalliner Form mit einem Schmp. um 84-86 bzw. 88-89°.

Das Produkt b) löste sich nicht vollständig in Äther, wohl aber in Chloroform, so daß man bei der Chromatographie dieses Produktes Chloroform als Lösungsmittel verwendete. (Säulenfüllhöhe: 23 cm, Durchmesser 2,7 cm). Man fing wiederum in 15 Fraktionen zu 20 ml auf und erhielt aus den letzten vier Fraktionen kristallines Produkt mit Schmelzpunkten um 84-85°, 86-89° und 88-89°. Nach dem Umkristallisieren dieser Produkte aus wenig Alkohol erhielt man 100 mg (1,2 % d. Th.) (VIIIb) vom Schmp. 91-92° (Lit.: 91-92°¹⁴). Die Substanz war dünn-schichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 5 %, einheitlich, R_F 0,58, und zeigte sowohl auf der Dünnschichtplatte als auch in Substanz gelbe Halochromie mit konz. Schwefelsäure. Ein IR-Spektrogramm zeigte eine starke Absorptionsbande bei Wellenzahl 1685 cm^{-1} .

Andere Kondensationsversuche bei 50° (5 Stdn.), 45° (6 Stdn.) und 20° (40 Stdn.) waren erfolglos, ebenso wie Versuche zur Kondensation von Atropasäure mit Resorcin zum entsprechenden 7-Hydroxyisoflavanon, 5 Stdn. bei 50° und 30 Stdn. bei Raumtemperatur.

Ein Ansatz zur Prüfung, inwieweit sich Atropasäure unter der Einwirkung von konz. Flußsäure mit sich selbst umsetzt, zeigte dünn-schichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 5 %, bereits nach 4 1/2 Stdn. bei Raumtemperatur neben viel Ausgangssubstanz, R_F 0,87, mehrere Flecken mit kleineren und größeren R_F -Werten, woran sich im Verlaufe von 24 Stdn. nichts mehr änderte. - Derartige Probeansätze wurden in fest verschließbaren Polyäthylen-Flaschen ausgeführt.

Atropasäure

Die zur Darstellung von (VIIIb) verwendete Atropasäure wurde folgendermaßen gewonnen:

Man kochte 16 g (96,5 mMol) Tropasäure unter Zusatz von 45 g (0,14 mMol) kristall. Bariumhydroxid, 20 Stdn. in 160 ml Wasser unter Rückfluß. Die danach eisgekühlte Lösung wurde mit konz. HCl stark angesäuert. Die ausgefallene Atropasäure kristallisierte man aus 75 %igem Methanol und erhielt 9,1 g (64 % d. Th.) vom Schmp. 104-106° (Ausb. Lit.: 70 % d. Th., Schmp. Lit.: 106-107°).

b) Durch Ringschluß mit Tropasäure: 1,12 g (9 mMol) frisch destillierten Resorcinmonomethyläther und 1,5 g (9 mMol) Tropasäure⁹³⁾ versetzte man in einer auf 0° vorgekühlten Gußstahlbombe mit 30 ml eiskalter 98-100 %iger Flußsäure. Man ließ im Wasserbad bei einer Temperatur von 40-50° reagieren und entnahm von Zeit zu Zeit Proben zur dünnschichtchromatographischen Kontrolle der Reaktion. Nach 3 Tagen waren im Dünnschichtchromatogramm neben viel Ausgangssubstanz 7 Flecken sichtbar, von denen einer durch seine blaue Fluoreszenz unter UV-Licht nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ auffiel (Fließmittel: Benzol/Eisessig 5 %). Der Fleck, R_F = 0,46, war identisch mit zum Vergleich aufgetragenem IVb. Man brach die Reaktion ab und zersetzte in 500 ml eines Gemisches aus feingestoßenem Eis und Wasser. Nach dem Stehen über Nacht nutschte man die flockige, beige Fällung ab, wusch mit Wasser neutral und erhielt 1,6 g amorphes, bei 80-100° schmelzendes Pulver. Dieses ließ man 24 Stdn. in 200 ml Löwenbein-Lauge¹³⁾ bei Raumtemperatur stehen. Aus der bräunlichen Suspension setzte sich erst auf Zusatz einiger Spatelspitzen NH₄Cl, Abpufferung auf pH 8-9, ein flockiger Niederschlag ab. Man erhielt 0,9 g dunkelbraunes Rohprodukt, das

sich nicht in Äther, wohl aber in Chloroform löste. Man chromatographierte die Chloroformlösung an Al_2O_3 , (Säulenfüllhöhe 15 cm, Durchmesser 2,7 cm), und fing das Eluat in 20 ml-Fractionen auf. Nach Vertreiben des Lösungsmittels erhielt man lediglich bei der 2. Fraktion einen kristallinen Niederschlag, sämtliche übrigen ergaben ölige, nicht kristallisierbare Schmierer. Die Ausbeute an gelben, verunreinigten Kristallrosetten aus Fraktion 2 betrug 100 mg vom Schmp. $82-85^\circ$.

Ein dünnschichtchromatographischer Vergleich mit VIIIb aus der Atropasäure-Kondensation nach a), Fließmittel: Benzol/Aceton 5%, zeigte nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 die Identität beider Verbindungen, R_F 0,58, und gelbe Halochromie; auch hierbei trat wieder blau fluoreszierendes Isoflavon IVb in Erscheinung. Zu weiterer Reinigung chromatographierte man erneut an Al_2O_3 (Säulenfüllhöhe: 15 cm, Säulendurchmesser: 0,8 cm) mit Methylenchlorid. Die fraktioniert erhaltenen, kristallinen Niederschläge kristallisierte man aus 80 %igem Alkohol um und erhielt 20 mg (1 % d. Th.) VIIIb in feinen, weißen Kriställchen vom Schmp. $87-89^\circ$.

c.) Durch Kondensation von IIIb mit Paraformaldehyd, Ring-
schluß und Verseifung des erhaltenen Acetats.

a) 2-Hydroxy-4-methoxy- ω -phenyl- ω -hydroxymethyl-
acetophenon (VIb) :

Eine Suspension von 4,84 g (20 mMol) IIIb, 1,44 g (48 mMol) Paraformaldehyd, 168 mg (2 mMol) Natriumbikarbonat und 100 ml 60 prozent. Alkohol wurde in einem 250 ml-Dreihalskolben auf eine Innentemperatur von 50° gebracht und 3 Stdn. auf dem Infrabad bei dieser Temperatur gerührt¹⁷⁾, wobei sich bereits nach 2 Stdn. eine klare Lösung gebildet hatte. Man schaltete das Infrabad ab, rührte noch 2 Stdn. weiter und ließ langsam abkühlen. Über Nacht fielen aus der klaren Lösung 4,5 g (83 % d. Th.) farblose, rhombische Kristalle vom Schmp. 98,5-100°. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 19+1, zeigte diese Substanz im UV-Licht nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ einen Fleck, R_F = 0,38; das Ausgangsdesoxybenzoin IIIb erschien auf der Platte viel höher, R_F = 0,79. Die Eisen (III)-chlorid-Reaktion der Substanz war rotviolett.

Zur Mikroanalyse kristallisierte man 0,5 g zweimal aus je 20 ml Ligroin und erhielt schneeweiße, leichte Kristalle vom Schmp. 98,5 - 100°.

2,600 mg Substanz: 6,671 mg CO₂, 1,381 mg H₂O.

C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (272,29)	Ber.: C = 70,57 %	H = 5,92 %
	Gef.: C = 70,02 %	H = 5,95 %

In einigen gleich gefahrenen Ansätzen wurden ölige Reaktionsprodukte erhalten, welche vermutlich Gemische von Keto- und Enolformen darstellten; nach dem Dünnschichtchromatogramm und nach der Eisen

(III)-chlorid-Reaktion unterschieden sie sich ebensowenig wie bei der Umwandlung in VIIIb.

Oxim: 0,5 g (1,84 mMol) (VIb) wurden mit 1,22 g (18,4 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid in 15 ml trockenem Pyridin 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten goß man in 100 ml 2n H_2SO_4 und schüttelte 3 mal mit 50 ml Äther aus. Nach dem Waschen der Ätherphase mit Wasser, Trocknen über MgSO_4 und Abziehen i. V. erhielt man einen öligen Rückstand, der aus 20 ml Benzin/Benzol 1+1 umgelöst, kristallisierte und um $114-125^\circ$ schmolz. Wiederholtes Umkristallisieren aus Chlorbenzol/Ligroin 3+2 und schließlich aus n-Butanol ergab ein farbloses, kristallines Produkt vom Schmp. $138-141^\circ$.

Phenylurethan: Man kochte 200 mg (0,74 mMol) (VIb) mit 12 Tropfen Phenylisocyanat in 6 ml Benzol/Ligroin (1+1) unter Zusatz einer Spatelspitze Natriumacetat 3 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Dann fiel auf Zusatz von Petroläther ein farbloses Harz aus, das weder aus Ligroin, n-Butanol, Äthanol noch aus Aceton kristallisierte. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 5 %, war nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 unter UV-Licht ein Fleck, R_F 0,68, sichtbar, Ausgangsacetophenon (VIb) hatte den R_F -Wert 0,31.

Versuche zur Darstellung eines Semicarbazons oder eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons waren erfolglos.

b) 7-Methoxy-4-acetoxy-isoflaven-(3)

3,12 g (12,1 mMol) VIb öliges Reaktionsprodukt wurden in 15,6 g (153 mMol) Essigsäureanhydrid gelöst und 1 1/2 Std. auf 80° erhitzt. Nach dieser Zeit war dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr sichtbar. Man ließ erkalten. Nach längerem Stehen fielen aus der gelben Lösung 1,55 g farblose, pfeilspitzenförmige Kristalle. Sie wurden mit 50 %igem Methanol auf der Nutsche gewaschen und schmolzen nach dem Trocknen an der Luft bei 132,5-135°. Nach dem Versetzen des Filtrats mit warmem Wasser wurden weitere 1,58 g kristallines Produkt vom Schmelzintervall 98-107° erhalten. Man kristallisierte das Produkt aus 70 %igem Alkohol und erhielt weiße Kristalle vom Schmp. 112-115° (Lit.: 115°¹⁷). Dieses Produkt stellt das Monohydrat dar, das auch nach einigem Liegen an der Luft aus dem vermutlich kristallwasserfreien Produkt vom Schmp. 132,5-135° entstand. Dünnschichtchromatographisch waren beide Fällungen identisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 5%. Unter dem UV-Licht erschien nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ ein dunkler Fleck, R_F = 0,60; zum Vergleich mitaufgetragenes Ausgangsprodukt VIb hatte den R_F-Wert 0,40. Die Gesamtausbeute an (VIb) betrug 3,0 g (83,3 % d. Th.). Eine Analysenprobe schmolz nach zweimaligem Kristallisieren aus 70 %igem Alkohol bei 112,5-114,5°.

2,297 mg Substanz: 5,766 mg CO₂, 1,225 mg H₂O.

C₁₈H₁₆O₄ · H₂O (314,34)

Ber.: C = 68,78 % H = 5,77 %

Gef.: C = 68,50 % H = 5,97 %

c) Alkalische Verseifung von VIIb zu VIIIb :

450 mg (1,41 mMol) 7-Methoxy-4-acetoxy-isoflav -3-en (VIIb) blieben in einer Lösung von 100 mg (1,7 mMol) KOH in 20 ml Methanol 4 Stdn. unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur stehen; nach 2 Stdn. war nur noch Spuren des Ausgangsmaterials vorhanden. Man goß in Wasser und erhielt 350 mg (96,1 % d. Th.) einer farblosen, feinkristallinen Fällung vom Schmp. 88-91° (Lit. : 91-92°¹⁴⁾ s. o.). Nach dem Umkristallisieren aus 66 %igem Alkohol erhielt man 280 mg federförmige, weiße Kristalle vom Schmp. 90-92°. Ein Mischschmp. mit dem aus der Atropasäure-Kondensation nach a) erhaltenen VIIIb vom Schmp. 88-91° lag bei 88-91° ohne Depression.

Das Arbeiten unter Stickstoffatmosphäre war bei der Verseifung unbedingt erforderlich. Luftzutritt bewirkte einerseits offenbar Vermehrung von ringaufgespaltenen, wasserlöslichen Produkten, andererseits Dehydrierung zu (IVb), was sich besonders dünnschichtchromatographisch (Fließmittel: Benzol/Aceton 4 %) gut verfolgen ließ. Es traten dabei bereits nach kurzer Zeit neben dem gewünschten Isoflavanon (VIIIb), R_F 0,71, das nach Besprühen mit konz. H_2SO_4 gelbe Halochromie zeigte, das Isoflavon (IVb), R_F 0,53, mit typisch leuchtend blauer Fluoreszenz im UV-Licht auf sowie Ausgangsaceto-phenon (VIb), R_F 0,26, als rötlicher Fleck und vier weitere Verunreinigungen.

c*) Saure Verseifung von VIIb : Blieben 0,5 g (1,59 mMol)

Enolacetat (VIIb) in 50 ml 10 % HCl-haltigem Methanol gelöst 4 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, so zeigte ein Dünnschichtchromatogramm weder Ausgangsverbindung (VIIb) noch gewünschtes Isoflavanon (VIIIb). Vielmehr hatte sich aus VIIb unter Ringaufspaltung und Abspaltung des Acetylrestes in der 4-Stellung VIb zurückgebildet, R_F 0,29.

Nach dem Eingießen des Ansatzes in Wasser erhielt man weiße Kristalle vom Schmp. $95,5-97^{\circ}$ und aus der Mutterlauge durch Extrahieren mit Äther weitere, harte, prächtig gewachsene Rhomben vom Schmp. $98-99^{\circ}$ (aus Äther). Die Gesamtausbeute betrug 350 mg (81 % d. Th.). Der Mischschmp. mit (VIb) ergab keine Depression, er lag bei $98-99^{\circ}$.

d) Durch Tieftemperatur-Hydrierung von IVb mit LiAlH_4 :

500 mg (1,98 mMol) IVb wurden in 50 ml über Na getrocknetem THF gelöst und in einem 250 ml Dreihalskolben unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß in kleinen Anteilen mit 200 mg (5,3 mMol) LiAlH_4 bei einer Temperatur von -80° versetzt. Als Kältebad diente eine Aceton-Trockeneis-Kältemischung. Man verfolgte die Reaktion dünnschichtchromatographisch und zersetzte nach 9-stündiger Reaktionszeit (bei -80° unter Rühren) tropfenweise mit 5 ml Eisessig. Dann schüttelte man mit Äther erschöpfend aus und wusch die organische Phase mit 2n NaOH und Wasser. Anschließende Säulenchromatographie an Al_2O_3 (Säulenfüllhöhe: 15 cm, Säulendurchmesser: 2 cm) mit Äther und Fraktionieren des Eluats in Anteile zu 20 ml ergab insgesamt 350 mg (69,5 % d. Th.) VIIIb vom Schmp. $90-92^{\circ}$ als weiße Säulchen. Ein Mischschmp. mit dem bei der Atropasäure-Kondensation nach a) erhaltenen VIIIb vom Schmp. $90-92^{\circ}$ zeigte keine Depression.

2-Hydroxy-4-methoxy- ω -hydroxymethyl- ω -[(2,4-dimethoxy-phenyl)]-acetophenon (VIc)

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden 8,0 g (26,5 mMol) Desoxybenzoin (IIIc), 1,92 g (63,2 mMol) Paraformaldehyd ¹⁷⁾ und 224 mg (2,7 mMol) Natriumbikarbonat in 400 ml 70 prozent. Alkohol 33 Stdn. bei einer Temperatur von 50° im Wasserbad gerührt. Dann wurde von ausgefallenem, kristallinen Ausgangsdesoxybenzoin abfiltriert, man erhielt 4,1 g vom Schmp. 115-117° zurück, und das goldgelbe Filtrat i. V. vom Alkohol befreit. Der Rückstand wurde erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über MgSO₄ und Abziehen i. V. 4,6 g (52,5 % d. Th.) gelbes, teils öliges, teils kristallines Produkt. Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, unterschied sich dieses mit einem R_F = 0,31 deutlich vom Ausgangsdesoxybenzoin, R_F = 0,75. Nach dem Kristallisieren aus Alkohol/Wasser, wobei man das Produkt in Alkohol heiß löste und tropfenweise bis zur eben bleibenden Trübung mit Wasser versetzte, erhielt man durch Anreiben mit dem Glasstab farblose Kristalle vom Schmp. 101-106°. Nach erneutem, zweimaligen Kristallisieren aus Ligroin schmolz VIc bei 105-106°. Sie fiel als leuchtend weißes, kristallines Pulver aus.

4,183 mg Substanz: 9,92 mg CO₂ , 2,23 mg H₂O .

C₁₈H₂₀O₆ (332,36)

Ber.: C = 65,05 %

H = 6,07 %

Gef.: C = 64,72 %

H = 5,97 %

7, 2', 4'-Trimethoxy-isoflavanon (VIIIc).

a) Aus VIc: 3,1 g (9,3 mMol) VIc wurden in 15,5 g (151 mMol) Essigsäureanhydrid gelöst und blieben bei 80° im Wasserbad stehen. Nach 4 1/2 Stdn. war dünn-schichtchromatographisch keine Ausgangssubstanz, $R_F = 0,47$, mehr sichtbar. Das Reaktionsprodukt, $R_F = 0,59$, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 als einheitlicher, rötlicher Fleck. Nach dem Einrühren in Wasser erhielt man 3,32 g rohes 7, 2', 4'-Trimethoxy-4-acetoxy-isoflaven-(3) (VIIc) als braunes Harz, das nicht kristallisiert werden konnte und sofort weiter verarbeitet wurde.

Man löste die 3,32 g braunes Harz (VIIc) in 65 ml 1 prozent. methanolischer KOH und ließ unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur stehen. Nach einstündiger Reaktionszeit begann plötzlich die Auskristallisation des Isoflavanons, zunächst stark zunehmend und nach weiteren 3 Stunden langsam aufhörend. Man nutschte ab, wusch mit 60 prozent. Alkohol alkalifrei und erhielt 1,51 g (51,5 % d. Th.) (bezogen auf das Acetophenon VIc) beigefarbene Kristalle vom Schmp. 116-117,5°. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, trat nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 ein gelber Fleck bei $R_F = 0,63$ auf. Das Ausgangsprodukt erschien auf der Platte höher, $R_F = 0,70$, mit rötlicher Halochromie. Ein Mischschmp. mit dem bei derselben Temperatur schmelzenden Ausgangsdesoxybenzoin (IIIc) ergab eine Depression auf 93-97°.

Aus der Mutterlauge gewann man durch Versetzen mit Äther, Extrahieren der Ätherlösung mit 2n Natronlauge sowie Wasser und Eindampfen der getrockneten Ätherlösung weitere 0,6 g, die nach der Säulenchromatographie an Al_2O_3 mit Tetrachlorkohlenstoff und schließlich mit Methylenchlorid durch Fraktionieren des Eluats und Umkristallisieren der Rückstände aus Alkohol 340 mg farblose Kristalle vom

Schmp. 117-119⁰ ergaben. Die Gesamtausbeute betrug 1,85g (63,1 % d. Th. bez. auf das kristalline Acetophenon (VIc)). Das Produkt kristallisierte sehr gut aus Alkohol in farblosen Rosetten, gut auch aus 80 prozent. Alkohol, n-Butanol und Ligroin. Eine Analysenprobe schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 118,5-120⁰. (Lit.: 127⁰ 27), 128-130⁰ 28)

UV-Absorption in Alkohol:

$\lambda_{\max}$:	308 m μ	($\epsilon = 29,3 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\min}$:	294 m μ	($\epsilon = 22,5 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\max}$:	274 m μ	($\epsilon = 64,0 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\min}$:	247 m μ	($\epsilon = 10,0 \cdot 10^3$)

(Lit. -UV-Absorption in Alkohol 28):

$\lambda_{\max}$:	229,	272,	300 m μ
$\epsilon \cdot 10^2$:	26,8,	20,0,	10,42

4,206 mg Substanz: 2,18 mg H₂O , 10,56 mg CO₂ .

C ₁₈ H ₁₈ O ₅	(314,34)	Ber.: C = 68,78 %	H = 5,77 %
		Gef.: C = 68,52 %	H = 5,80 %

Die Substanz erwies sich im Fischttest ²⁹⁾ an Guppyi-Weibchen (*Lebistes reticulatus*) als schwach ichthyotoxisch.

Oxim von VIIIc : 315 mg (1 mMol) Isoflavanon (VIIIc) wurden in 10 ml trockenem Pyridin unter Zusatz von 660 mg (10 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid 4 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht ⁶⁸⁾. Dann goß man in 150 ml 2n H₂SO₄ und erhielt einen weißen, flockigen Niederschlag, 330 mg vom Schmp. 185-190⁰. Dünnschichtchromatographisch zeigte sich völlige Umsetzung des Isoflavanons (VIIIc), dessen R_F-Wert = 0,54 größer als der des Oxims, 0,36, war

(Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, Sprühreagenz: konz. H_2SO_4).

Nach dem Kristallisieren aus Benzin/Benzol (1+1) schmolz das Produkt bei $190-192,5^\circ$; zwei weitere Kristallisationen aus n-Butanol und Umlösen aus 80 prozent. Alkohol erhöhten den Schmp. auf $198-200^\circ$ (Lit.: $185,5^\circ$ ²⁷).

UV-Absorption in Alkohol:

λ_{max}	: 308 m μ	($27,10^3 = \epsilon$)
λ_{min}	: 290 m μ	($13,3 \cdot 10^3 = \epsilon$)
λ_{max}	: 267 m μ	($51 \cdot 10^3 = \epsilon$)
λ_{min}	: 247 m μ	($22 \cdot 10 = \epsilon$)

4,306 mg Substanz: 10,32 mg CO_2 , 2,31 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	(329,36)	Ber.: C = 65,64 %	H = 5,82 %
		Gef.: C = 65,40 %	H = 6,00 %

2,4-Dinitrophenylhydrazon von VIIIc: 50 mg (0,16 mMol) Isoflavanon (VIIIc) wurden in 2 ml Alkohol heiß gelöst und mit einer Lösung von 50 mg (0,4 mMol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in wenig konz. HCl und 5 ml Alkohol versetzt. Man erhitzte kurz zum Sieden und ließ über Nacht stehen. Das ausgefallene, rote Kristallprodukt schmolz um $176-190^\circ$. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Aceton (1+1) erhielt man 50 mg winzige, rote Nadelchen vom Schmp. $207-208^\circ$ (Lit.: 184° ²⁷). Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, sah man keinerlei Verunreinigung des als orangeroter Fleck erscheinenden Hydrazons, $R_F = 0,89$.

4,318 mg Substanz: 9,17 mg CO₂ , 1,83 mg H₂O .

$C_{24}H_{22}N_4O_8$ (494,47)	Ber.: C = 58,30 %	H = 4,48 %
	Gef.: C = 57,95 %	H = 4,74 %

b) Durch Tieftemperatur-Hydrierung aus dem Isoflavon (IVc)

mit LiAlH₄: In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 0,5 g (1,6 mMol) Isoflavon (IVc) in 50 ml trockenem THF gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß in einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -80° gekühlt. Dann fügte man unter Rühren 200 mg (5,3 mMol) LiAlH₄ hinzu und rührte unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle 7 1/2 Stdn. bei -80°. Dann wurde überschüssiges LiAlH₄ mit 5 ml Eisessig zerstört und über Nacht stehengelassen. Man nahm in 300 ml Äther auf und schüttelte einmal mit 5 %iger Seignette-Salzlösung und zweimal mit je 300 ml 2n NaOH und dreimal mit je 300 ml Wasser aus. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über MgSO₄ zog man das Lösungsmittel i. V. ab und erhielt durch Anspritzen des gelben, öligen Rückstandes mit wenig Methanol 300 mg kristallines Rohprodukt. Dessen Schmp. lag um 108-115°, wobei wenige Kriställchen erst bei 130° unter Bläseln abschmolzen. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ neben wenig Ausgangsisoflavon, R_F = 0,35, das gewünschte Isoflavanon, R_F = 0,64, als gelber Fleck und ein unter dem UV-Licht blau fluoreszierender Fleck, R_F = 0,24. Durch Säulenchromatographie an Al₂O₃ mit Tetrachlorkohlenstoff und anschließend Methylenchlorid erhielt man durch Fraktionieren des Eluats in Anteile zu 25 ml 190 mg (37,8 % d. Th.) (VIIIc) vom Schmp. 118-119°. (Lit.: 127° 27), 128-130° 28) s. o.). Ein Misch-Schmp. mit dem unter a) beschriebenen VIIIc vom Schmp. 117-119° zeigte

keine Depression und bewies die Identität der Verbindungen.

7.4'-Dimethoxy-isoflavanon (VIIIId)

a) Durch Formaldehyd-Kondensation mit IIIId, Acetylierung und
Verseifung: 25 g (92,2 mMol) Desoxybenzoin (IIIId),
3,31 g (110 mMol) Paraformaldehyd ¹⁷⁾ und 771 mg (9,2 mMol) Natriumbikarbonat wurden in 865 ml 70 Prozent. Alkohol suspendiert und 22 Std. unter Rühren bei einer Innentemperatur von 48-51° gehalten. Im Verlauf der Reaktion löste sich das eingesetzte Desoxybenzoin nach und nach auf. Schließlich wurde i. V. von der Hauptmenge Alkohol befreit und die zurückbleibende, milchige Suspension erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über entwässertem Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. V. erhielt man 44,7 g eines rotbraunen, öligen Rückstandes. $R_F = 0,56$ mit Benzol/Aceton 15 % als Fließmittel.

Da dieses ölige, rohe 2-Hydroxy-4-methoxy- ω -hydroxymethyl-
 ω - [(4-methoxy)-phenyl] -acetophenon (VIId) sich allen Kristallisationsversuchen widersetzte, wurde es gleich weiterverarbeitet.

Als kristallines Nebenprodukt wurden bei einem analog ausgeführten Ansatz schwach gelbe Kristalle gefaßt, die um 170° unter Schäumen schmolzen. Dieses Produkt zeigte im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 15%, nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 einen Fleck, R_F 0,25. Die Schmelze zeigte in demselben Chromatogramm einen Fleck bei $R_F = 0,64$. Vermutlich handelt es sich bei dem kristallinen Nebenprodukt um 2-Hydroxy-4-methoxy- ω -bis-hydroxymethyl- ω - [(p-methoxy)-phenyl]-acetophenon ³⁴⁾, das bei thermischer Wasserabspaltung möglicherweise in das chelierte 7.4'-Dimethoxy-

oxy-3-hydroxymethyl-isoflavanon übergeht. Diese Nebenreaktion wurde nicht weiter verfolgt.

44,7 g öliges VIId wurden in 333,5 g Essigsäureanhydrid gelöst und 5 Stdn. auf 80° erhitzt ¹⁷⁾. Nach dieser Reaktionszeit war dünn-schichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 kein Ausgangsprodukt, $R_F = 0,49$, mehr sichtbar. Das Reaktionsprodukt VIId hatte den R_F -Wert 0,76. Man goß in 3 l Wasser von 80° , ließ über Nacht stehen und wusch nach dem Abdekantieren der Mutterlauge das abgesetzte, harzige, rohe 7,4'-Dimethoxy-4-acetoxy-isoflaven-(3) (VIId) mit viel Wasser aus. Es fiel in einer Menge von 36,3 g an und wurde, da es eben falls keine Kristallisationsneigung zeigte, direkt verseift.

36,3 g harziges VIId wurden in 245 ml 3 prozent. methanolische KOH gelöst und je eine Hälfte dieser Lösung blieb im 250 ml Rundkolben mit aufgesetztem Saugkopf unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur stehen. Nach 15 Min. setzte bereits die Kristallisation des Isoflavanons ein und war nach 5 Stdn. beendet. Man nutschte ab und wusch erst mit wenig kaltem Methanol, dann mit etwa 150 ml eiskaltem Methanol-Wasser-Gemisch (1+1) alkalifrei und erhielt 16,15 g (61,9 % d. Th. bez. auf das Desoxybenzoin IIId) feine, weiße Kriställchen vom Schmp. $128-128,5^{\circ}$ mit geringfügiger Sintererscheinung bei 114° . Es war gut in Benzol, schlecht in Äther löslich. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 ein gelber Fleck, $R_F = 0,70$, der besonders stark nach dem Trocknen bei 80° hervortrat. Ein Misch-Schmp. mit dem nach b) bei der $LiAlH_4$ -Reduktion des Isoflavons (IVd) erhaltenen Produkts (vom Schmp. $128,5-130^{\circ}$) zeigte keine Depression (Lit.: $125-126^{\circ}$ ³⁵⁾).

b) Tieftemperatur-Reduktion des Isoflavons (IVd) : 2,0 g

(7,12 mMol) Isoflavon (IVd) wurden in 100 ml trockenem THF gelöst und die Lösung auf -80° gekühlt. Unter Rühren fügte man in kleinen Anteilen 600 mg (15,8 mMol) LiAlH_4 hinzu und rührte $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei -80° . Nach dem Zersetzen überschüssigen LiAlH_4 mit 20 ml Eisessig ließ man über Nacht stehen und arbeitete wie oben bereits beschrieben "alkalisch" auf. Man erhielt 1,8 g weißes, kristallines Rohprodukt vom Schmp. $128-132^{\circ}$. Nach dem Kristallisieren aus 80 prozent. Alkohol blieben 1,52 g (75,5 % d. Th.) farblose Stäbchen vom Schmp. $129-131^{\circ}$ zurück. Die Substanz war nach Misch-Schmp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem nach a) durch Verseifung von (VIIId) erhaltenen VIIId.

4-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxy-isoflavan (Va)

500 mg (1,59 mMol) Isoflavon (IVa) wurden in 10 ml THF gelöst und mit 500 mg (13,2 mMol) NaBH_4 in 0,5 ml Wasser versetzt. Die Mischung blieb $7\frac{1}{2}$ Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 keine Ausgangssubstanz, $R_F = 0,60$, mehr. Dafür waren ein tieforange gefärbter Doppelfleck, $R_F = 0,58$ und $0,52$, vermutlich der beiden möglichen Isoflavanol-Razemate, und ein gelber Fleck, $R_F = 0,74$, des Isoflavanons sichtbar. Man zerstörte nun überschüssiges NaBH_4 mit Aceton und goß nach einigem Stehen in Wasser. Dabei fielen 350 mg farbloses, kristallines Rohprodukt vom Schmp. $115-118^{\circ}$ aus. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus 80 prozent. Alkohol erhielt man farblose Kristallnadeln und Rosetten vom Schmp. $122-124^{\circ}$.

2,402 mg Substanz: 6,042 mg CO₂ , 1,380 mg H₂O .

C ₁₈ H ₂₀ O ₅ (316,36)	Ber.: C = 68,34 %	H = 6,37 %
	Gef.: C = 68,65 %	H = 6,43 %

Hydrierungsversuche mit IVb

a) Mit NaBH₄ zu 4-Hydroxy-7-methoxy-isoflavan-

(trans-3.4) (Vb): 500 mg (1,98 mMol) (IVb) wurden in

10 ml THF gelöst und 500 mg (13,2 mMol) NaBH₄²¹⁾ sowie einige Tropfen Wasser hinzugegeben. Nach 7-stündiger Reaktionszeit lagen dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 4%, Sprühmittel: konz. H₂SO₄, neben wenig Ausgangsisoflavan (IVb) hauptsächlich 2 Isoflavanol-Racemate vor, R_F 0,37 und 0,48, deren Halochromie auf der Platte erst tiefgelb, dann dunkelrot erschien. Isoflavanon (VIIIb) war nicht sichtbar. Als nach 24-stündiger Reaktionszeit keine Ausgangssubstanz mehr vorlag, goß man in Wasser, wobei sich ein weißflockiger Niederschlag absetzte. Zweimaliges Kristallisieren aus Alkohol lieferte 260 mg weiße, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 133-137,5°. Dieses Produkt war dünnschichtchromatographisch wieder durch Isoflavan (IVb) verunreinigt, das offenbar durch sehr leichte Dehydrierbarkeit zurückgebildet wurde. Wiederholtes Umkristallisieren und Säulenchromatographie an Al₂O₃ (Säulenfüllhöhe: 15 cm, Säulendurchmesser: 0,8 cm) mit Methylenchlorid erbrachte durch Fraktionieren in Anteile zu 10 ml und dünnschichtchromatographische Kontrolle des Eluats schließlich eine Trennung. Aus wenig Methylenchlorid kristallisierte analysenreines Vb in grossen, wasserklaren, briefkuvertförmigen Kristallen vom Schmp. 142-144° (Lit.: 138-140°⁶²⁾) mit R_F = 0,47.

4,067 mg Substanz: 11,16 mg CO₂ , 2,37 mg H₂O .

C ₁₆ H ₁₆ O ₃ (256,30)	Ber.: C = 74,98 %	H = 6,29 %
	Gef.: C = 74,88 %	H = 6,52 %

Ein Versuch zur Rückoxydation des durch die NaBH₄-Reduktion erhaltenen Isoflavanol-Racemat-Gemisches mit dem CrO₃-Pyridin-Komplex ²²⁾, ergab zwar nach 1 Stde. bei Raumtemperatur das gewünschte Isoflavanon VIIIb, wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen ließ, jedoch ging die Oxydation zum Isoflavon (IVb) weiter, so daß die Gewinnung von VIIIb auf diesem Wege aussichtslos erschien. Die beiden Isoflavanol-Racemate wurden hierbei verschieden schnell rückoxydiert, so daß bereits nach 1 Stde. das mit dem kleineren R_F-Wert von 0,37 rückoxydiert war, während das mit dem R_F-Wert von 0,48 erst nach 4 Stdn. oxydiert war.

b) Katalytisch mit "Kuhn-Katalysator" ²³⁾ in Methanol und

Aceton: 30-stündige Hydrierung unter Normaldruck bei Raumtemperatur ergab sowohl in Methanol als auch in Aceton als Lösungsmittel völlige Reduktion des Isoflavons zu Isoflavanolen und die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte außerdem noch durch Wasserabspaltung entstandenes Isoflaven an.

Eine Oppenauer - Oxydation ²⁴⁾ des Hydrierungsproduktes ergab nach 36-stündigem Kochen in Benzol/Aceton (4+3) mit Aluminiumisopropylat im Gegensatz zur Chromsäure-Oxydation nur die Rückoxydation des Isoflavanols mit dem höheren R_F-Wert von 0,48.

4-Hydroxy-7, 2', 4'-trimethoxy-isoflavan (Vc)

500 mg (1,6 mMol) Isoflavon IVc wurden in 10 ml THF gelöst und mit einer Suspension von 200 mg NaBH_4 in wenig Wasser versetzt. Nach 24-stündiger Reaktion zerstörte man überschüssiges Natriumborhydrid mit Aceton und goß nach Vertreiben der Hauptmenge des Lösungsmittels in Wasser. Man erhielt 300 mg Rohprodukt, das aus 80 prozent. Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. $120-124^\circ$ lieferte. Dieses Produkt zeigte im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 einen orangefarbenen Fleck, $R_F = 0,20$. Daneben sah man wenig Isoflavanon, $R_F = 0,66$ und in Spuren Isoflavon, $R_F = 0,39$. Nach erneutem dreimaligem Umlösen aus 80 prozent. Alkohol schmolz Vc bei $131,5-132,5^\circ$.

2,477 mg Substanz: 6,190 mg CO_2 , 1,444 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$	(316,36)	Ber.: C = 68,34 %	H = 6,37 %
		Gef.: C = 68,19 %	H = 6,25 %

4-Hydroxy-7, 4'-dimethoxy-isoflavan (Vd)

500 mg (1,78 mMol) (IVd) wurden in 25 ml THF gelöst und mit 300 mg (7,92 mMol) NaBH_4 sowie mit wenigen Tropfen Wasser versetzt. Man ließ 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, zersetzte dann überschüssiges NaBH_4 mit Aceton und erhielt nach alkalischer Aufarbeitung aus Äther ein farbloses, kristallines Rohprodukt vom Schmp. um $136-139^\circ$. Nach dem Umlösen aus 80 prozent. Alkohol erhielt man 200 mg (39,5 % d. Th.) farblose sternchen- und scherenförmige Kristalle vom Schmp. $138-139,5^\circ$. Wiederholtes Umlösen

aus Benzol/Ligroin 3+2 ergab analysenreines Vd vom Schmp. 142-144° (Lit.: 141-143°⁶²).

4,255 mg Substanz: 11,14 mg CO₂ , 2,53 mg H₂O.

C ₁₇ H ₁₈ O ₄ (286,39)	Ber.: C = 71,32 %	H = 6,34 %
	Gef.: C = 71,45 %	H = 6,65 %

C.) 2-Methyl-isoflavon -Verbindungen

2-Methyl-7,3',4'-trimethoxy-isoflavon (XVa)

4,0 g (13 mMol) IIIa und 8,0 g (0,1 Mol) entwässertes Natriumacetat wurden mit ca. 50 ml Essigsäureanhydrid^{10,88} (Kp: 138-140°) versetzt und die blaßgelbe Suspension auf dem Infrabad zum Sieden erhitzt. Man ließ 12 Stdn. bei einer Badtemperatur von 150° unter Rückfluß gelinde kochen, wobei sich zunächst unter starkem Schäumen und gelegentlichem Stoßen die Suspension allmählich braun färbte. Über Nacht ließ man stehen und zersetzte dann in 500 ml warmem Wasser. Das nach 5-stündigem Stehen erhaltene Rohprodukt wurde abfiltriert, mit viel Wasser säurefrei gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 1,65 g (38,3 % d. Th.) gelbe, tafelförmige Kristalle vom Schmp. 175-186°. Der in Essigester praktisch unlösliche Rückstand betrug 2 g und schmolz bei 195-198°. Ließ man das Pro-

dukt vom Schmp. $175-186^{\circ}$ über Nacht in 22 ml 5 %iger weingeistiger Kalilauge bei Raumtemperatur stehen, so erhielt man als in Wasser unlösliches Neutralprodukt 1,45 g (33,6 % d. Th.) XVa vom Schmp. $187-189^{\circ}$. Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte einen nach Besprühen mit konz. H_2SO_4 im UV-Licht rosa erscheinenden Fleck vom R_F 0,46, mit Chloroform als Fließmittel betrug der R_F -Wert 0,30. Die Halochromie war orangegelb nach gelb verblassend. Die Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol in alkal. Äthanol auf 2-substituierte Chromonverbindungen nach King und Leake¹¹⁾ war positiv, intensiv blauviolett, auch nach dem Verdünnen noch für mehrere Stunden beständig. Eine Analysenprobe zeigte nach Umkristallisieren aus Isopropanol und aus Essigester einen konst. Schmp. bei $187-189^{\circ}$.

1,771 mg Substanz: 4,458 mg CO_2 , 0,891 mg H_2O .

$C_{19}H_{18}O_5$	(326,35)	Ber.: C = 69,93 %	H = 5,55 %
		Gef.: C = 68,70 %	H = 5,64 %

Nach diesem im Kohlenstoffgehalt zu tief ermittelten Ergebnis wurde die Substanz erneut mehrmals aus Essigester und Isopropanol umkristallisiert. Sie war dünnschichtchromatographisch absolut einheitlich und schmolz bei $187-189^{\circ}$. Die Mikroanalyse ergab wiederum:

3,342 mg Substanz: 8,446 mg CO_2 , 1,643 mg H_2O .

C = 68,97 % H = 5,50 %

Oxim von XVa: 0,66 g (2 mMol) XVa wurden in 15 ml Pyridin gelöst und unter Zusatz von 1,32 g (20 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man goß in einen Überschuß $2n H_2SO_4$ und extrahierte die darin abgeschiedene Schmiere mit 100 ml Äther in drei Anteilen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung

über MgSO_4 zog man das Lösungsmittel i. V. ab und rieb den schmierigen Rückstand mit wenig 75 %igem Alkohol an. So erhielt man 0,55 g Rohoxim vom Schmp. $126-145^\circ$, Sintern ab 76° . Dieses zeigte im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 einen bei Tageslicht intensiv gelben Fleck, R_F 0,60, der R_F -Wert des Ausgangsisoflavons betrug 0,40. Dreimalige Umkristallisation aus je 2 ml Benzin/Benzol (5+2) ergaben farblose Kristalle vom konst. Schmp. bei $147-148^\circ$.

Zur Mikroanalyse wurde 24 Stdn. über P_2O_5 bei 15 Torr in der Trockenpistole mit siedendem Chloroform als Heizflüssigkeit getrocknet.

2,615 mg Substanz: 6,396 mg CO_2 , 1,306 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$	(341, 35)	Ber.: C = 66,85 %	H = 5,61 %
		Gef.: C = 66,75 %	H = 5,59 %

Ein Versuch zur Bildung des 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons schlug fehl, da die sterischen Verhältnisse am Isoflavon eine Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin offenbar nicht zuließen, wie auch eine Modellbetrachtung am Dreiding-Modell veranschaulichte.

UV-Absorption des Oxims in Alkohol:

λ_{max} : 286 m μ ; λ_{min} : 264 m μ ; $\lambda_{\text{Schulter}}$: 244-35 m μ
 $\epsilon \cdot 10^3$: 37,5 ; 31,0 ; 51,0 - 44,0 .

4.3'.4'-Trimethoxy- α ,2-bis-acetoxy-stilben (XIVa)

Der bei der Darstellung von XVa erhaltene, in Essigester prakt. unlösliche Rückstand vom Schmp. $195-198^\circ$ erwies sich nach dem Ergebnis der Mikroanalyse als Zwischenprodukt der Reaktion. Die Ausbeute betrug 2 g (39,2 % d. Th.). Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, unterschied sich die Substanz von XVa, R_F 0,45, durch einen höheren R_F -Wert: 0,63. Sie zeigte auch

keine Halochromie-Reaktion mit Schwefelsäure.

Beim Stehen über Nacht von 1 g unlöslichen Rückstand in 20 ml Alkohol mit 5 % KOH erhielt man das Ausgangsdesoxybenzoin (IIIa) vom Schmp. 116-120° zurück; ein Mischschmp. zeigte keine Depression.

Das IR-Spektrogramm zeigte eine Hauptabsorptionsbande bei der Wellenzahl 1760 cm⁻¹ (:CO-Carboxyl).

UV-Absorption in Methanol:

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{-Schulter}}: & \quad \tilde{\nu} \quad 31,8 \text{ bis } 34,7 \cdot 10^3 \text{ cm}^{-1} \quad (\epsilon = 34-46 \cdot 10^3) \\ \lambda_{\text{-max}}: & \quad \tilde{\nu} \quad 36 \cdot 10^3 \text{ cm}^{-1} \quad (\epsilon = 57,5 \cdot 10^3) \\ \lambda_{\text{-min}}: & \quad \tilde{\nu} \quad 39,5 \cdot 10^3 \text{ cm}^{-1} \quad (\epsilon = 31,3 \cdot 10^3) \end{aligned}$$

Zur Analyse kristallisierte man zweimal aus n-Butanol und einmal aus Aceton und erhielt sehr feine, farblose Nadelchen vom Schmp. 200-201°.

4,161 mg Substanz: 9,94 mg CO₂ , 2,17 mg H₂O .

C ₂₁ H ₂₂ O ₇ (386,41)	Ber.: C = 65,28 %	H = 5,74 %
	Gef.: C = 65,19 %	H = 5,84 %

Erfolglose Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-7,3',4'-trimethoxy-isoflavon (XVa)

Mit BF₃ als Katalysator¹²⁾ führte ein Versuch zur Kondensation von IIIa mit Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur zu verschiedenen unbekannten, gelbgrün fluoreszierenden Verbindungen, vermutlich Borfluorid-Komplex-Verbindungen, bei denen XVa dünnschichtchromatographisch nicht zu identifizieren war.

Die Reaktion von IIIa mit Essigsäureanhydrid ohne Zusatz von Natriumacetat unter sonst gleichen Bedingungen wie oben beschrieben ausgeführt, ergab nur die Stilben-Verbindung XIVa. Ein dabei isoliertes Nebenprodukt feinfilziger Nadeln, das bei $99,5-102^{\circ}$ nach dem Umkristallisieren aus 80 prozent. Alkohol bei $101-103^{\circ}$ schmolz, erwies sich dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, identisch mit XIVa, nach R_F -Wert 0,64 und Fluoreszenz unter dem UV-Licht, besprüht mit konz. H_2SO_4 . Die Verseifung des Nebenprodukts mit 1,5 prozent., weingeistiger KOH ergab Ausgangsdesoxybenzoin mit violetter Eisen(III)-chlorid-Reaktion vom Schmp. $110-115^{\circ}$, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei $115-116^{\circ}$ schmolz. Es könnte sich bei dem Nebenprodukt um das cis-Stilben-Derivat handeln, wenn XIVa als trans-Stilben-Derivat aufgefaßt wird.

Bei einem anderen Versuch wurde die eiskalte Lösung von 2,0 g (6,8 mMol) IIIa in 170 ml trockenem Äther mit 0,3 g (13,2 mMol) Natrium in Äther versetzt, das aus einer 33 prozent. Natrium-Dispersion in p-Xylol, die man wie oben beschrieben mit einer Nanteilchengröße von 2 bis 20 mit der Labortype des Natrium-Dispergators der Fa. DEGUSSA bereitet hatte ²⁰⁾, durch mehrfache Zugabe von trockenem Äther und Dekantieren erhalten worden war. Unter Rühren wurden nun 15,0 ml (0,16 Mol) über $CaCl_2$ und K_2CO_3 getrockneter, frisch destillierter Essigester innerhalb von 60 Min. zutropft. Nach weiteren 3 1/2 Std. Rühren ließ man über Nacht stehen, wobei sich ein gelblicher Niederschlag absetzte. Schließlich zog man das Lösungsmittel i. V. ab und kochte den gelben Rückstand 3 Std. mit einer Mischung aus 50 ml Methanol und 1,5 ml 37 prozent. Salzsäure unter Rückfluß. Dann filtrierte man vom ausgefallenen NaCl ab und engte die Lösung ein. Ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 4 %, zeigte neben viel Ausgangssubstanz mit R_F 0,42, und einem unter der UV-Lampe nach dem Besprühen

mit konz. H_2SO_4 blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,48, auch den Fleck des gewünschten Isoflavons XVa mit R_F 0,10. Man erhielt 1,54 g schmelzpunktreines Ausgangsdesoxybenzoin (IIIa) zurück, jedoch ließ sich das gewünschte XVa nicht isolieren.

7.4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavon (XVb)

4,0g (14,7 mMol) Desoxybenzoin IIId wurden in 50 ml Essigsäureanhydrid gelöst und unter Zusatz von 10 g (122 mMol) wasserfreiem Natriumacetat 12 Std. bei einer Infrabad-Temperatur von $140-150^\circ$ unter schwachem Rückfluß gekocht. Dann zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, keine Ausgangssubstanz mehr, R_F = 0,80, dafür das gewünschte Isoflavon, R_F = 0,60, und ein Nebenprodukt, R_F = 0,71. Durch Eingießen des Ansatzes in 1 l heißes Wasser zerstörte man überschüssiges Essigsäureanhydrid. Dabei schied sich zunächst ein harzig-kristalliner Niederschlag von 2,9 g ab und nach dem Stehen über Nacht hatten sich darüber 0,8 g lange, farblose Nadeln vom Schmp. $164-167^\circ$ abgesetzt, die aufgewirbelt und abdekantiert werden konnten. Der harzig-kristalline Niederschlag lieferte beim Umlösen aus 80 prozent. Alkohol 1,75 g vom Schmp. $170-171^\circ$ und die Nadeln lieferten beim Umlösen 0,65 g lange, dicke, spießige Nadeln vom Schmp. $170-171^\circ$. (Lit.: $170-171^\circ$ ³⁵). Eine Nachfällung aus der Mutterlauge des harzigen Niederschlags ergab noch 550 mg vom Schmp. $171-173^\circ$. Die Gesamtausbeute betrug 2,95 g (67,8 % d. Th.). XVa gab als 2-Methyl-isoflavon-Verbindung nicht die Farbreaktion mit festem KOH und Methanol, wie andere 2-Methyl-chromon-Verbindungen ⁹⁴).

Weitere Ringschlußversuche:

1 g (3,7 mMol) Desoxybenzoin (III_d) in 12,5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und unter Zusatz von 2,5 ml trockenem Pyridin 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht, ergab nach dem Umkristallisieren aus 80 prozent. Alkohol 1,0 g (74 % d. Th.) reine Stilben-Verbindung XIV_b vom Schmp. 157-159°.

1 g (3,7 mMol) III_d in 10 ml N-Dimethylformamid und 12,5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und unter Zusatz von 2,5 g (30,5 mMol) entwässertem Natriumacetat sowie einer Spatelspitze Kaliumchlorat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, ergab wenige Kristalle des Isoflavons (XV_b) vom Schmp. 167-170°.

4.4'-Dimethoxy- α ,2-bis-acetoxy-stilben (XIV_b)

In mehreren Ansätzen zur Darstellung von XV_b ergab das Umlösen des harzigen Niederschlags aus 80 prozent. Alkohol ein Gemisch von Isoflavon XV_b und wechselnden Anteilen Stilben XIV_b, das um 140-160° schmolz. Beim Umlösen aus Methanol oder Essigester fiel in der Regel der in der größeren Menge vorhandene Anteil zuerst aus, obwohl das Isoflavon etwas schwerer löslich war. Das nach wiederholtem Umlösen aus 80 prozent. Alkohol und Essigester in Form feiner, farbloser Kristalle vom Schmp. 157-159° erhaltene Stilben XIV_b war dünnschichtchromatographisch einheitlich, zeigte keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und war in der Kälte wie in der Hitze unlöslich in 2n NaOH.

UV-Absorption in Methanol:

$$\lambda_{\max} : 286 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 97 \cdot 10^3)$$

$$\lambda_{\min} : 250 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 45 \cdot 10^3)$$

2,124 mg Substanz: 5,229 mg CO₂ , 1,128 mg H₂O .

C ₂₀ H ₂₀ O ₆ (356,38)	Ber. : C = 67,40 %	H = 5,66 %
	Gef. : C = 67,18 %	H = 5,94 %

Kochte man 10 g des bei 140-160° schmelzenden Gemisches 2 Stdn. in 200 ml 2 prozent. methanolischer KOH (71,5 mMol KOH) unter Rückfluß, so fielen beim 1 1/2-stündigen Aufbewahren im Eisschrank 5 g Isoflavon (XVb) vom Schmp. 168-171° aus.

7,3',4'-Trimethoxy-2-methyl-isoflavanon (XVIa)

1,0 g (3,06 mMol) Isoflavon (XVa) wurde in 150 ml trockenem THF gelöst und unter Rühren auf -80° gekühlt (im Aceton-Trockeneis-Bad). Dann versetzte man in kleinen Anteilen mit 400 mg LiAlH₄ und ließ unter weiterem Rühren 3 3/4 Stdn. reagieren. Nun zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel, Benzol/Aceton 9+1, nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ das Isoflavanon, R_F = 0,53, als Hauptreaktionsprodukt mit gelber Halochromie. Ausgangsprodukt, R_F = 0,26, war nicht mehr vorhanden. Man zersetzte überschüssiges LiAlH₄ tropfenweise mit 14 ml Eisessig, zog die Hauptmenge des Lösungsmittels i. V. ab und nahm den Rückstand mit 200 ml Äther auf. Dann schüttelte man mit je 200 ml 2n NaOH dreimal aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser neutral und trocknete sie über MgSO₄. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. V. blieben 500 mg eines zitronengelben Kristallisats vom Schmp. 151-175° zurück. Säulenchromatographie dieses Produktes an Al₂O₃ mit Tetrachlorkohlenstoff und danach Methylenchlorid ergab durch Fraktionieren und Umkristallisation des erhaltenen Produkts aus 80 prozent. Alkohol 260 mg (26 % d. Th.) farblose Rosetten vom Schmp. 159-160°.

Nach wiederholtem Umlösen aus demselben Lösungsmittel schmolz eine Analysenprobe von XVIa bei 159,5-160,5°.

4,035 mg Substanz: 10,26 mg CO₂ , 2,33 mg H₂O.

C ₁₉ H ₂₀ O ₅	(328,37)	Ber.: C = 69,50 %	H = 6,14 %
		Gef.: C = 69,39 %	H = 6,46 %

Versuche, das Isoflavon (XVa) mit LiAlH₄ in THF bei 0° und mit NaBH₄ in THF bei Raumtemperatur und bei 50° zu hydrieren, waren erfolglos, ebenso eine Hochdruckhydrierung in Aceton mit K u h n - Katalysator.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XVIa : Nach der bei VIIIc beschriebenen Methode stellte man ein 2,4'-Dinitrophenylhydrazon her, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton (1:1) bei 200-201° schmolz. Ein Gemisch mit dem Reagenz schmolz bei 176-182°. Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 10 %, zeigte einen orangefarbenen Fleck, R_F = 0,83.

2,641 mg Substanz: 5,790 mg CO₂ , 1,068 mg H₂O .

C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₈	(508,50)	Ber.: C = 59,05 %	H = 4,76 %
		Gef.: C = 59,83 %	H = 4,52 %

7,4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon-(cis-2,3) (XVIb)

10,0 g (33,5 mMol) Isoflavon (XVb) wurden in 500 ml trockenem THF klar gelöst und unter Rühren im Aceton/Trockeneis-Bad auf -60°

gekühlt. Dann versetzte man unter weiterem Rühren mit 3,0 g (79 mMol) LiAlH_4 in kleinen Anteilen und rührte bei -60° bis -50° noch insgesamt 3 Stdn. Dann zersetzte man überschüssiges LiAlH_4 vorsichtig mit 20 ml Eisessig und ließ über Nacht stehen. Anschließend verjagte man die Hauptmenge THF i. V. und schüttelte die zurückgebliebene, gallertige Masse mit je 250 ml Äther und 2n NaOH sowie 200 ml gesättigter Seignette-Salzlösung aus. Die alkalisch, wäßrige Phase extrahierte man noch einmal mit 200 ml Äther, vereinigte die Ätherlösungen und wusch diese solange mit 3 x 250 ml 2n NaOH, bis sich die Lauge nicht mehr gelb färbte. Anschließend schüttelte man noch dreimal mit je 250 ml Wasser aus und trocknete die organische Phase über MgSO_4 . Nach dem Vertreiben des Äthers im Vak. erhielt man 9 g kristallines, um $130-150^\circ$ schmelzendes Rohprodukt. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 6 %, zeigten sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 und 10-minütigem Trocknen bei 80° sieben Flecke, von denen der zweitoberste mit R_F 0,72 dem Isoflavanon (XVIIb) zukam; Ausgangssubstanz war nicht mehr vorhanden. Zur Reinigung des Rohprodukts chromatographierte man an Al_2O_3 auf vier Säulen verteilt (Säulenfüllhöhe: 25 cm, Durchmesser: 2,7 cm) und eluierte die konzentrierte Lösung in Methylenchlorid mit einem Gemisch aus Tetrachlorkohlenstoff/Methylenchlorid (1+1). Man fing acht Eluatfraktionen von 250 ml getrennt auf und dampfte jede Fraktion ein. Den Rückstand jeder Fraktion löste man aus Methanol um, wobei aus jeder Fraktion XVIIb kristallisierte; die vereinigten Mengen wogen 5,16 g (51,4 % d. Th.) und schmolzen bei $157-159^\circ$. Die feinen, farblosen Kristallnadeln ergaben nach nochmaligem Umlösen aus Alkohol reines XVIIb vom Schmp. $160-161^\circ$ (Lit.: 158° ³⁵) mit gelber Halochromie in Schwefelsäure.

Die methanolischen Mutterlaugen der verschiedenen Fraktionen wurden auf der Heizplatte auf etwa $1/4$ des ursprünglichen Volumens

eingengt. Daraus kristallisierten in unterschiedlicher Reihenfolge in den verschiedenen Fraktionen drei weitere, verschiedenartig kristallisierende Produkte: A.) Stereoisomeres XVIb', B.) Isoflavanol XVII und C.) ein Hydroxyisoflavanon.

A.) 7.4'-Dimethoxy-2-methyl-isoflavanon-(trans-2.3) (XVIb')

In farblosen Rosetten kristallisierte XVIb'; die vereinigten Mengen wurden nochmals aus Methanol umgelöst und ergaben 0,6 g vom Schmp. 97,5-99°. Erneutes Umlösen aus Methanol zur Analyse führte zu farblosen, tafelförmigen Kristallen vom Schmp. 97-99°. XVIb' zeigte dünnschichtchromatographisch, Fließmittel s.o., einen R_F -Wert von 0,70 und gelbe Halochromie. Im IR-Spektrogramm trat eine stark ausgeprägte Chromanon-Ketobande bei der Wellenzahl 1685 cm^{-1} auf.

4,225 mg Substanz: 11,25 mg CO_2 , 2,28 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$	(298,34)	Ber.: C = 72,47 %	H = 6,08 %
		Gef.: C = 72,67 %	H = 6,04 %

Oxim von XVIb': Nach der bei XVa beschriebenen Methode wurden aus 0,6 g Isoflavanon (XVIb') 0,68 g Rohoxim vom Schmp. um 55-65° gewonnen. Nach zweimaligem Kristallisieren aus 80 prozent. Alkohol schmolz das Oxim bei 135,5-136,5°. Die Darstellung des 2.4-Dinitrophenylhydrazons blieb ohne Erfolg.

B.) 4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavan (XVII)

In schwach gelb gefärbten Federn und Sägen vom Schmp. 144-147° kristallisierte das Isoflavanol XVII, das dünnschichtchromatographisch mit dem durch NaBH_4 -Reduktion erhaltenen identisch war. Ein Mischschmp. lag bei 145-147° ohne Depression.

C.) 3-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavanon

Aus der 7. und 8. Eluatfraktion insbesondere kristallisierten farblose Nadeln, die vereinigt 0,3 g wogen und bei 192-194° schmolzen. Die Halochromie in Schwefelsäure war zunächst violettrot, unter Sprudeln (Wasserabspaltung?) bald verblassend. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, saß der Fleck dieses Produktes mit $R_F = 0,56$ etwas tiefer als der des Isoflavanons (XVIIb), dessen R_F -Wert bei dem hier verwendeten Fließmittel 0,60 betrug. Ein IR-Spektrogramm zeigte deutlich eine Keto-Bande bei Wellenzahl 1685 cm^{-1} . Nach dem Umkristallisieren des in kalter und heißer 2n NaOH unlöslichen Produkts aus n-Butanol (170 mg/2 ml) erhielt man 140 mg farblose Federn vom Schmp. 193-195° nach 24-stündigem Trocknen bei 70-80°.

4,140 mg Substanz: 10,44 mg CO_2 , 2,10 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (314,34)	Ber.: C = 68,78 %	H = 5,77 %
	Gef.: C = 68,82 %	H = 5,68 %

Acetat: 100 mg Rohprodukt vom Schmp. 170-190° kochte man 6 1/2 Stdn. in 5 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluß. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 10%, zeigte sich nach dieser Zeit kein Ausgangsprodukt, $R_F = 0,60$, mehr. Neben geringfügigen Verunreinigungen trat bei $R_F = 0,73$ ein neuer Fleck auf, der

sich nach Besprühen mit konz. H_2SO_4 gelb färbte. Man goß in Wasser und erhielt ein braunes, harziges Öl, das sich nach dem Stehen über Nacht in einen gelben, kristallinen Niederschlag verwandelte. Nach dem Umkristallisieren dieses um $135\text{-}145^\circ$ schmelzenden Produktes aus Methanol erhielt man harte, gelbe Prismen vom Schmp. $166\text{-}168^\circ$.

Ein Mischschmp. mit dem Isoflavon (XVb) vom Schmp. $170\text{-}171^\circ$, das durch Wasserabspaltung hätte entstehen können, lag um $140\text{-}155^\circ$.

4-Hydroxy-7.4'-dimethoxy-2-methyl-isoflavan (XVII)

550 mg (1,84 mMol) XVb wurden in 30 ml heißem THF gelöst, und die Lösung nach dem Erkalten mit 500 mg (13,2 mMol) NaBH_4 und wenigen Tropfen Wasser 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann zeigten sich dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 neben etwas Ausgangssubstanz, mit $R_F = 0,54$, Isoflavanol-Verbindung, mit $R_F = 0,58$, als kirschroter, nach dem Trocknen bei 80° olivfarbener Fleck, Isoflavanon XVIb als gelber Fleck und zwei weitere, undefinierbare Flecke. Man zersetzte überschüssiges NaBH_4 mit Aceton, goß in Wasser und extrahierte die wässrige Suspension mit Äther. Dabei blieb das in Äther nahezu unlösliche Ausgangsisoflavan XVb zurück. Die Ätherlösung wurde mit 2n Natronlauge sowie Wasser gewaschen und getrocknet. Der Eindampfrückstand der Ätherlösung kristallisierte aus Methanol, wobei zunächst 50 mg (9,1 % d. Th.) Isoflavanon XVIb vom Schmp. $156\text{-}160^\circ$ ausfielen. Aus der Mutterlauge schieden sich später gelblich grüne Kristalle vom Schmp. $139\text{-}143^\circ$ ab, die mit Schwefelsäure violettrote Halochromie zeigten. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol schmolz das Isoflavanol XVII bei $147\text{-}148^\circ$. Die Ausbeute betrug 50 mg (9,1 % d. Th.).

2,753 mg Substanz:

$C_{18}H_{20}O_4$ (300,36)

Ber.: C = 71,98 %

H = 6,71 %

Gef.: C = 72,46 %

H = 6,83 %

Ein Reduktionsversuch in der Siedehitze ergab keine Ausbeuteverbesserung.

D.) Isoflavon-2-carbonsäure-Verbindungen

7.3.'4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure-äthylester (XXIIIa)

5,0 g (17,2 mMol) IIIa wurden in 50 ml, über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0° abgekühlt. Dann tropfte man langsam und unter ständigem Umschwenken 4,2 ml = 5,0 g (18,2 mMol) Äthoxalylchlorid^{5,6,7)} zur gelben Lösung, wobei zunächst Pyridiniumsalz ausfiel, das sich aber durch Umschwenken zum größten Teil wieder auflöste. Bei Raumtemperatur bewahrte man nun 18 Stdn. verschlossen auf. Die Farbe der Lösung änderte sich dabei über rotbraun nach grünschwarz. Schließlich wurde in 200 ml 1n HCl gegossen, wobei sich ein gelbbraunes Öl an der Gefäßwand absetzte. Man schüttelte 5 mal mit 50 ml Chloroform aus und wusch die organische Phase mit 200 ml 10 prozent. Salzsäure in drei Anteilen, bis die Salzsäureschicht nurmehr schwach gelblich gefärbt war. Man trocknete über entwässertem $MgSO_4$ und zog das Lösungsmittel i. V.

ab. Es blieb eine braune Schmiere zurück, die man in 25 ml Eisessig und 2,5 ml konz. Salzsäure aufnahm und 1/2 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erwärmte. Dann goß man in 0,3 l Wasser und kristallisierte die dabei entstandene Schmiere nach Abdekantieren des Wassers mit 15 ml Alkohol. Über Nacht fielen 3,8 g (58,4 % d. Th.) kristallines Rohprodukt vom Schmp. 100-120° aus. Es zeigte noch schwach rotviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Beim Kristallisieren aus 50 ml Cyclohexan fiel nach mehrstündigem Stehen zunächst Fraktion a), 1,25 g vom Schmp. 126-129°. Aus der Mutterlauge kristallisierte über Nacht Fraktion b), 0,5 g vom Schmp. 119-131°. Kristallisierte man a) erneut aus 12,5 ml Alkohol/Wasser (3+2) um, so fielen 1,09 g gelbes Kristallisat mit einem Schmp. von 131,5 - 132,5° aus; b), aus 10 ml Aceton/Wasser (2+1) umkristallisiert, ergab 0,3 g gelbe Prismen von demselben Schmp.; insgesamt erhielt man 1,39 g (21,4 % d. Th.). Die Substanz zeigte keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr. Die Halochromie in Schwefelsäure war tiefgelb. Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ einen gelben Fleck, R_F 0,70. Der R_F-Wert des Ausgangs-Desoxybenzoins betrug 0,91.

Eine Analysenprobe von XXIIIa, umkristallisiert aus Aceton-H₂O (2+1), schmolz bei 132-133°.

4,100 mg Substanz: 9,82 mg CO₂ , 1,98 mg H₂O .

C ₂₁ H ₂₀ O ₇	(384,39)	Ber.: C = 65,62 %	H = 5,25 %
		Gef.: C = 65,36 %	H = 5,40 %

2-Hydroxy-7.3'.4'-trimethoxy-isoflavanon-2-carbonsäure-
äthylester (XXII)

Zur Darstellung dieses Zwischenproduktes der Synthese von XXIIIa, das im allgemeinen nicht isoliert wurde, verfuhr man zunächst analog dieser Synthese. Nach dem Stehen bei Raumtemperatur wurde jedoch hierbei in warmes Wasser gegossen, viermal mit 50 ml Chloroform extrahiert und die organische Phase anteilweise mit 200 ml 10 prozent. Salzsäure gewaschen. Man trocknete über entwässertem MgSO_4 und erhielt nach dem Abziehen des Chloroforms i. V. ein braunes, schmieriges Öl. Beim Umlösen aus Alkohol kristallisierte im Verlauf einiger Stunden zunächst Fraktion a) 2,8 g vom Schmp. $105-108^\circ$; aus der Mutterlauge fiel die Fraktion b) nach, 2,3 g vom Schmp. $138-153^\circ$ (unter Gasblasenentwicklung). Durch Umlösen der Fraktion a) und b) aus Cyclohexan erhielt man übereinstimmend um $142-155^\circ$ schmelzende Rohprodukte, welche vereinigt wurden und 2,4 g wogen. Wechselweises Umlösen aus Alkohol/Wasser (4+1) und Cyclohexan lieferte ein farbloses Kristallpulver vom Schmp. $157-159^\circ$ unter Gasblasenentwicklung. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 ein rosafarbener Fleck, R_F 0,60. Daneben aufgetragener 7.3'.4'-Trimethoxy-isoflavanon-2-carbonsäure-äthylester war gelb gefärbt mit R_F 0,72. Die Halochromie war gelbbrot, mit Flavognost-Reagenz nach R. N e u (2-Aminoäthyl-diphenyl-borat-Komplex in methanolischer Lösung) trat eine tiefgelbe Färbung auf, die unter dem UV-Licht hell aufleuchtete.

7. 3'. 4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure (XXIV)

a) Verseifung von XXIII : 2,0 g (5,2 mMol) XXIII vom Schmp. 131-132,5° wurden in 100 ml Aceton gelöst, 2,6 ml 2n NaOH (5,2 mMol) zugetropft und die dadurch entstandene Trübung mit ca. 7 ml Wasser geklärt. Man ließ den Ansatz 24 Stdn. verschlossen bei Raumtemperatur stehen, zog dann das organische Lösungsmittel i. V. ab und säuerte die wässrige Phase mit 2n HCl unter Umschwenken an. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser ließ man die feinflockige Fällung über Nacht absitzen, saugte ab und wusch auf der Nutsche mehrmals mit Wasser nach. Man erhielt 1,86 g (100 % d. Th.) schwach gelbes Pulver vom Schmp. 246-247° unter Decarboxylierung. Es lud sich in trockenem Zustande beim Reiben elektrisch auf. Aus Methanol wie Aceton kristallisierte es in Form feiner, gelber Nadeln vom Schmp. 249-250° (Decarboxylierung). Suspendierte man 1 g XXIV vom Schmp. 245-247° in 50 ml Methanol/Wasser (1+1) und löste mit 2n NaOH unter Rühren auf, so erhielt man nach Abfiltrieren von ungelösten Anteilen durch tropfenweisen Zusatz von 2n HCl einen gelben, feinkristallinen Niederschlag, 0,93 g vom Schmp. 251-252° (Dec.).

Wurde die Carbonsäure (XXIV) beim Schmp. völlig decarboxyliert, so erstarrte die Schmelze zu hellen Kristallen, die bei erneutem Erhitzen bei 159-160° schmolzen, also die Bildung von IVa anzeigten. Ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Diisopropyläther, bewies die Identität mit der durch Ameisensäureester-Kondensation erhaltenen Substanz IVa vom Schmp. 160-162°, R_F 0,27 ; nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 zeigte sich im UV-Licht die typisch blaue Fluoreszenz. Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, ergab für XXIV den R_F -Wert 0,07.

Potentiometrische Äquivalentgewichtsbestimmung: Die einge-

wogene Substanz wurde in je 50 ml Methanol und ausgekochtem Aqua dest. suspendiert und mit n/10 KOH unter kräftigem Rühren (Magnet-rührer) bei Raumtemperatur potentiometrisch titriert. Am Äquiva-lenzpunkt war die Säure als Salz klar gelöst. Als Meßelektrode diente eine geschützte Glaselektrode und als Vergleichselektrode eine gesät-tigte Kalomelelektrode. Zur Anzeige der Spannungsänderung verwen-dete man das Universal-p_H-Meter 22 der Fa. RADIOMETER, Kopen-hagen. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titra-tion an.

150,7 mg Substanz:

Verbrauch: 4,19 ml n/10 KOH

C₁₉H₁₆O₇ (356,34)

Berechnetes Äquivalentgewicht: 356,34

Gefundenes Äquivalentgewicht: 359,0

b) Darstellung von XXIV durch Kondensation mit Äthoxalyl-
chlorid bei 65° ohne Isolierung der Zwischenstufen:

Zur eiskalten Lösung von 10,0 g (33,1 mMol) IIIa in 66 ml trockenem Pyridin wurden unter Rühren 9,2 ml (80 mMol) Äthoxalyl-chlorid getropft, wobei die Temperatur der gelben Lösung schließlich auf 25° anstieg. Unter weiterem Rühren erhitze man dann 1 1/2 Stdn. auf 65°⁸⁾. Dabei färbte sich die Reaktionslösung unter Schäumen schwarzgrün. Man ließ unter Rühren erkalten, zersetzte in 400 ml 2n HCl und extrahierte erschöpfend mit 400 ml Chloroform. Die Chloro-formlösung wurde mit 200 ml 10 prozent. Salzsäure gewaschen und nach dem Trocknen über CaCl₂ i. V. eingedampft. Der ölige Rückstand zeig-te im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ nebeneinander sowohl noch vor-handenes Ausgangsdesoxybenzoin mit R_F 0,79, als auch XXII mit R_F

R_F 0,35, sowie XXIIIa mit R_F 0,56, und die Carbonsäure XXIV mit R_F 0,02. Der Rückstand wurde zur Wasserabspaltung mit 30 ml Eisessig/konz. Salzsäure (27+3) 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man goß nach dem Erkalten unter Rühren in feingestoßenes Eis. Über Nacht sonderte sich ein gelbgrünes, harzig-kristallines Produkt ab. Man wusch es gründlich mit Wasser, nahm in 240 ml einer Mischung von Aceton/5 prozent. Sodalösung (2+1) auf und verseifte 8 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abziehen des Acetons i. V. filtrierte man vom ausgefallenen Produkt, hauptsächlich kryptophenolischem Ausgangsdesoxybenzoin, ab und säuerte die klare, wäßrige Phase vorsichtig mit $2n\ H_2SO_4$ an. Man erhielt 5,45 g (46,3 % d. Th. bezogen auf IIIa) gelbliche, feinpulverige Säure, die nach dem Trocknen an der Luft bei $247-248^\circ$ unter Decarboxylierung schmolz. Die Halochromie in Schwefelsäure war gelb.

Das bei der Verseifung zurückgewonnene Desoxybenzoin (IIIa) konnte nach einer Umkristallisation aus Alkohol erneut zur Kondensation eingesetzt werden.

Versuche zum intramolekularen Ringschluß von XXIV

Ein Versuch zur intramolekularen Kondensation von XXIV mit technischer, wasserfreier Flußsäure ⁹⁾ 5 Stdn. bei 50° zum 7-Methoxy-chromono-(2,3 : 3',2')-5',6'-dimethoxy-indenon-(1') war erfolglos. Außer der Ausgangssubstanz XXIV zeigten sich dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, keine weiteren Verbindungen.

Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 9 Stdn. und Erhöhung der Temperatur auf 100° zeigten sich dünnschichtchromatographisch, Fließ-

mittel wie oben, mehrere Reaktionsprodukte. Man goß auf 500 g feinzerstoßenes Eis und ließ über Nacht stehen. Dabei setzte sich ein schwarzbrauner, schmieriger Niederschlag ab. Man nahm ihn in 25 ml Chloroform auf und schüttelte die braune Lösung zur Entfernung restlichen XXIV mit 2n NaOH erschöpfend aus, wusch die Chloroformlösung mit 30 ml 2n HCl und anschließend mit Wasser. Man trocknete sie dann über entwässertem Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i. V. ab. Den hierbei erhaltenen, braunen, harzigen Rückstand löste man aus 20 ml Methanol um. Beim Stehen über Nacht schied sich ein geringer flockiger Niederschlag ab, der jedoch keine Schmelzerscheinung zeigte. Das Filtrat kochte man mit 2 Spatelspitzen Kohle auf und filtrierte. Aus dem wasserhellen Filtrat kristallisierte nach mehrtägigem Stehen eine kleine, zartnadelige Feder vom Schmp. $136-137^{\circ}$. Laugte man die Kohle auf dem Filter mit Chloroform aus und chromatographierte die braune Lösung an Al_2O_3 , so erhielt man nach dem Vertreiben des Lösungsmittels aus dem hellgelben Eluat eine gelbe Schmiere, die mit Methanol angerieben fast farblose Kristallnadelbüschel vom Schmp. $134-135^{\circ}$ lieferte, die nach erneutem Umlösen aus Methanol bei $137-138,5^{\circ}$ schmolzen. Das Produkt war dünnschichtchromatographisch einheitlich; mit Benzol/Eisessig 9+1 als Fließmittel trat auf der Platte nach dem Besprühen mit konz. Schwefelsäure ein gelber Fleck mit R_F 0,65 auf. Die Substanz zeigte gelbe Halochromie und im IR-Spektrogramm eine starke Keto-Absorptionsbande bei der Wellenzahl $1755\text{ cm}^{-1} = 5,7\mu$. Nach dem Ergebnis der Elementaranalyse handelte es sich nicht um die gewünschte Substanz.

2,849 mg Substanz: 6,874 mg CO_2 , 1,326 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (338,32)	Ber.: C = 67,45 %	H = 4,17 %
	Gef.: C = 65,85 %	H = 5,21 %

Ein Dreiding-Modell ließ einen intramolekularen Ringschluß von XXIV kaum möglich erscheinen.

7. 3', 4'-Trimethoxy-isoflavon-2-carbonsäure-methylester (XXIIIb)

a) Mit Diazomethan: 3,0 g (8,4 mMol) Isoflavon-carbonsäure (XXIV) wurden in 15 ml Äther suspendiert und mit 150 ml frisch bereiteter Diazomethanolösung (Gehalt: $\sim 1,6$ g/100 ml) unter Eiskühlung in kleinen Anteilen versetzt ³⁰⁾. Man ließ 4 Stdn. reagieren, wenn auch die Stickstoffentwicklung bereits nach 20 Min. merklich nachließ und ein Überschuß an Diazomethanolösung vorlag. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, zeigte sich keine Ausgangssäure mehr; der Ester erschien mit einem $R_F = 0,24$ als gelber Fleck nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 . Der ausgefallene Niederschlag wurde auf der Nutsche mit kaltem Äther gewaschen und ergab nach kurzem Trocknen an der Luft 2,8 g (87,5 % d. Th.) vom Schmp. $137-138^\circ$. Aus Aceton/Wasser (2+1) erhielt man feine, leicht grünlich schimmernde Nadelchen vom Schmp. $138,5-140^\circ$. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther (1+1) änderte sich der Schmp. nicht mehr.

4,190 mg Substanz: 9,94 mg CO_2 , 1,79 mg H_2O .

$C_{20}H_{18}O_7$ (370,36)	Ber.: C = 64,86 %	H = 4,90 %
	Gef.: C = 64,74 %	H = 4,78 %

b) Mit Methanol/konz. H_2SO_4 : 5,0 g (14 mMol) XXIV wurden in 50 ml Methanol suspendiert und unter Zusatz von 1,5 ml konz. H_2SO_4 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann war aus der Suspension eine klare Lösung entstanden und dünnschichtchromatographisch keine Ausgangssäure mehr sichtbar. Nach Animpfen fielen aus der erkalteten, dunkelrotbraunen Lösung 4,5 g (86,5 % d. Th.) feine, farblose Nadeln vom Schmp $137-138,5^\circ$.

4-Hydroxy-7.3'.4'-trimethoxy-2-carboxy-isoflavan (XXV)

a) Katalytische Hydrierung in Äthanol:

500 mg Platinoxid wurden in 20 ml Äthanol vorhydriert, wozu 170 ml Wasserstoff erforderlich waren. Dann setzte man die Suspension von 5 g (14 mMol) XXIV in 150 ml Alkohol hinzu und hydrierte bei Raumtemperatur unter Normaldruck weiter. Nach 5 Stdn. wurde bei einer Wasserstoffaufnahme von 700 ml (berechnet: 630 ml) abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Äthanol i. V. verdampft. Man erhielt 4,4 g (79,4 % d. Th.) vom Schmp. $108-110^{\circ}$ (unter Bläseln). Nach dem Umkristallisieren aus 80 prozent. Alkohol schmolz die Substanz bei $109-111^{\circ}$ (unter Bläseln), Sintern ab 106° . Rekristallisation aus demselben Lösungsmittel ergab keine Schmelzpunktverbesserung: $107-110^{\circ}$ (unter Gasblasenentwicklung). Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 ein purpurroter Fleck, $R_F = 0,17$. Die Halochromie der feinen, farblosen Kristalle war tiefrot.

4,079 mg Substanz: 8,72 mg CO_2 , 2,27 mg H_2O .

$C_{19}H_{20}O_7 \cdot 2 H_2O$	Ber.: C = 57,57 %	H = 6,10 %
(396,40)	Gef.: C = 58,34 %	H = 6,23 %

Wassergehaltsbestimmung nach Karl Fischer:

74,5 mg (102,0 mg) Substanz: 0,895 ml (1,225 ml) Jodlösung;

$C_{19}H_{20}O_7 \cdot 2 H_2O$	Ber.: 9,1 % H_2O
	Gef.: 9,6 (9,6) % H_2O

(Die Titerstellung der methanol. Jodlösung mit Oxalsäure $\cdot 2 H_2O$ als Titersubstanz ergab bei 2 Bestimmungen für 1 ml Jodlösung 8,04 mg

H₂O. Mit dem Radiometer-"pH-Meter 22" wurde die "Dead-stop-Endpunktsbestimmung" durchgeführt).

Kristallwasserfrei kristallisierte die Carbonsäure (XXV) aus reinem Benzol in farblosen Nadelchen vom Schmp. 148-149°. Bei Aufbewahrung über P₂O₅ im Exsikkator bei 15 Torr hielt sie diesen Schmelzpunkt konstant.

b) Katalytische Hydrierung in Methanol:

100 mg PtO₂ wurden in 15 ml Methanol vorhydriert, wobei 45 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Dann gab man eine Suspension von 1,0 g (2,8 mMol) XXIV in 50 ml Methanol hinzu und hydrierte bis zur klaren Lösung. Nach einer Aufnahme von 145 ml Wasserstoff in 14 1/2 Stdn. (berechnete Menge: 125 ml) filtrierte man vom Katalysator ab und engte i. V. bis zu einem Volumen von 5 ml ein. Aus der Lösung kristallisierten 870 mg (86 % d. Th.) farblose Federn vom Schmp. 144-145° (unter Zersetzung). Kristallisierte man aus 3-4 ml Methanol um, so schmolz die Substanz bei 146-147°.

Ringschlußversuche: Die folgenden Ansätze zum intramolekularen Ringschluß des 2-Carboxy-isoflavanols (XXV) wurden unter laufender dünnschichtchromatographischer Kontrolle, mit Benzol/Aceton 9+1 als Fließmittel, bis zum Verschwinden der Ausgangssubstanz durchgeführt. Es entstand stets eine größere Zahl von Reaktionsprodukten, von denen jedoch keines kristallin erhalten werden konnte.

- a) XXV mit HF 68 Stdn. bei 20°;
- b) XXV mit HF 5 Stdn. bei 47°;
- c) XXV 7 Tage bei 20° mit HF; ein Versuch zur Rückoxydation

mit dem CrO_3 /Pyridin-Komplex ²²⁾ ergab ebenfalls ein uneinheitliches, nicht auftrennbares Öl, dessen Ätherlösung blau fluoreszierte. Fraktionierte Säulenchromatographie des Neutralprodukts der HF-Kondensation an Al_2O_3 mit Methylenchlorid/Tetrachlorkohlensstoff (1+1) ergab ölige Rückstände, die im IR-Spektrogramm keine Ketobande zeigten.

Wasserabspaltungsversuche: Die folgenden Ansätze zur Wasserabspaltung aus dem Isoflavanol (XXV) wurden unter dünnenschichtchromatographischer Kontrolle bis zum Verschwinden des Ausgangsproduktes durchgeführt. Es entstand stets eine größere Zahl von Reaktionsprodukten, von denen nur in einem Falle eines kristallin erhalten werden konnte, das man jedoch nicht identifizieren konnte:

- a) XXV mit p-Toluolsulfosäure in Benzol, 2 Stdn. Rückfluß;
- b) XXV mit Alkohol/konz. HCl bei Raumtemperatur;
- c) XXV mit Methanol/HCl 5% bei Raumtemperatur;
- d) XXV mit POCl_3 in Pyridin, 36 Stdn. bei Raumtemperatur: feine, weisse Federn aus Benzol/Petroläther, Schmp. $128-129^\circ$, violettrote Halochromie, $R_F = 0,65$, Fließmittel: Benzol/Eisessig 10%; Proben auf Phosphor, Halogen und Nachweis der Ketogruppe mit der IR-Absorption gelangen nicht.

Ein Oxydationsversuch mit dem CrO_3 /Pyridin-Komplex ²²⁾ erbrachte nur ein nichtkristallisierendes Gemisch.

4-Hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-isoflavan-2-carbonsäure-methylester

(XXVI)

a) Durch Methylierung der Isoflavan-carbonsäure (XXV): Zu einer Suspension von 0,3 g (0,76 mMol) XXV in 15 ml Äther und 10 Tropfen Methanol wurde unter Eiskühlung tropfenweise frisch bereitete, ätherische Diazomethan-Lösung gegeben, bis die anfangs lebhaft Stickstoffentwicklung nachließ und eine klare, gelbe Lösung entstanden war. Nach dem Stehen über Nacht wurde i. V. abgezogen, wobei die Ätherlösung farblos wurde und der rohe Ester schließlich in kleinen, farblosen Rhomben vom Schmp. 58-63° auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Äther erhielt man 150 mg (52,8 % d. Th.) vom Schmp. 95-97°. Ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, zeigte nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ einen violettroten, nach dem Trocknen bei 80° orangeroten Fleck, R_F-Wert = 0,38.

4,222 mg Substanz: 9,95 mg CO₂ , 2,28 mg H₂O .

C ₂₀ H ₂₂ O ₇	(374,40)	Ber.: C = 64,16 %	H = 5,92 %
		Gef.: C = 64,31 %	H = 6,04 %

b) Versuche zur Hydrierung von 7, 3', 4'-Trimethoxy-isoflavan-2-carbonsäuremethylester (XXIIIb):

1.) Katalytisch mit PtO₂ in Alkohol: 50 mg PtO₂ wurden in 15 ml Alkohol vorhydriert, wozu 20 ml Wasserstoff erforderlich waren. Dann fügte man die Suspension von 0,5 g (1,34 mMol) XXIIIb in 35 ml Alkohol hinzu und hydrierte unter Normaldruck bei Raumtemperatur 48 Stdn. Dann war dünnschichtchromatographisch keine Ausgangssubstanz mehr sichtbar. Es zeigte sich der Isoflavanol-carbon-

säureester (XXVI) nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 als violett-roter, nach dem Trocknen bei 80° orangeroter Fleck, $R_F = 0,40$ und darüber mit dem $R_F = 0,70$ ein gelber Fleck, vermutlich Isoflavanon-carbonsäureester (XXVIII). Die Ausgangssubstanz, $R_F = 0,63$, zeigte auf der Platte, zum Vergleich daneben aufgetragen, ebenfalls gelbe Halochromie. (Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1).

Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Einengen des Lösungsmittels i. V. schieden sich nach längerem Stehen bei Raumtemperatur 25 mg feine, farblose Kristalldrüsen vom Schmp. $168-172^\circ$ ab. Aus der Mutterlauge kristallisierten auf Zugabe weniger Tropfen Wasser 150 mg Rosetten vom Schmp. $68-73^\circ$. Nach dem Umkristallisieren aus Äther schmolz die Substanz bei $78-82^\circ$. Sie war dünnschichtchromatographisch identisch mit dem durch Methylierung erhaltenen Ester (XXVI).

Dem bei $168-172^\circ$ schmelzenden Produkt ließ sich der höhere R_F -Wert von 0,70 im oben erwähnten Chromatogramm zuordnen.

2.) Mit NaBH_4 in THF : 0,5 g (1,34 mMol) XXIIIb wurden in 10 ml THF gelöst und mit 0,5 g (13,2 mMol) NaBH_4 und wenigen Tropfen Wasser 6 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zersetzen von überschüssigem NaBH_4 mit Aceton vertrieb man das Lösungsmittel und löste den Rückstand aus Alkohol mehrmals um, wobei jedoch stets ölige Schmierer entstanden. Nach einwöchigem Stehen sonderten sich daraus wenige farblose Kristallkugeln ab, die nach gründlichem Waschen mit Alkohol und Trocknen an der Luft bei $169-171^\circ$ schmolzen. Nach dem Umkristallisieren aus 80 prozent. Alkohol schmolz das Produkt bei $170-172^\circ$. Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 8%, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 ein braunroter Fleck, $R_F = 0,06$. Ein IR-Spektrogramm

zeigte eine OH-Bande bei $2,6\mu$, jedoch keine Ketobande. Nach diesem Befund wurde die Substanz als ein 4-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxy-2-hydroxymethyl-isoflavan (XXVII) zur Analyse gegeben.

4,259 mg Substanz: 10,29 mg CO_2 , 2,43 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (346,39)	Ber.: C = 65,88 %	H = 6,40 %
	Gef.: C = 65,93 %	H = 6,38 %

Ein Versuch zur Rückoxydation der öligen Schmierien mit dem CrO_3 /Pyridin-Komplex ²²⁾ führte nach 10-minütiger Reaktionsdauer zu wenigen farblosen Kristallen vom Schmp. $168-172^\circ$, die sich als identisch mit dem bei der oben beschriebenen, katalytischen Hydrierung erhaltenen Produkt erwiesen, (nach Dünnschichtchromatogramm und Mischschmelzpunkt). Versuche, aus den öligen Schmierien durch Wasserabspaltung zu definierten, kristallinen Produkten zu gelangen, waren erfolglos.

3.) Versuche zur Hydrierung von XXIIIb mit LiAlH_4 in THF bei -80° , mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ in Methanol bei Raumtemperatur sowie mit PtO_2 in Eisessig bei Raumtemperatur führten jeweils zu komplexen Reaktionsgemischen, aus denen sich kein kristallines Produkt isolieren ließ.

E.) 4-Alkyl-isoflavene und -isoflavane

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-vinyl-isoflavan-(cis-3,4) (IXa)

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 0,6 g (24,7 mTom) Magnesium-Späne mit 5 ml trockenem THF bedeckt und unter Rühren unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit der Mischung von 3,3 g (30,9 mMol) Vinylbromid ⁴⁸⁾ und 5 ml trockenem THF bei einer Wasserbadtemperatur von 30° versetzt. Nach dem Zutropfen von etwa 1 ml begann die Reaktion unter heftigem Aufsieden des Lösungsmittels. Man kühlte kurz mit kaltem Wasser und setzte die Reaktion durch weiteres Zutropfen fort, wobei man das Wasserbad schließlich auf 45° wärmte. Nach 3/4-stündiger Zutropfzeit wurde noch 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die erst gelblich graue Suspension hatte sich nun in eine klare, grünlich braune Lösung verwandelt. Man kühlte mit einem Gemisch aus Aceton/Trockeneis auf -20°, versetzte mit 2 ml trockenem Äther und dann tropfenweise unter starkem Rühren mit der Lösung von 2,38 g (6,8 mMol) VIIIId im Gemisch von 35 ml trockenem THF und 10 ml trockenem Äther. Man rührte noch 3 Stdn. bei -20° und ließ dann über Nacht unter Rühren weiterreagieren, wobei sich die Badtemperatur langsam auf +14° erhöhte. Dann versetzte man mit 200 ml Äther und schüttelte einmal mit 200 ml eiskalter, 20 prozent. NH_4Cl -Lösung, zweimal mit je 200 ml 2n Sodalösung und zweimal mit je 200 ml Wasser aus. Nach dem Trocknen der organischen Phase über CaCl_2 und Vertreiben des Lösungsmittels i. V. erhielt man ein honigartiges Öl von eigenartig scharfem Geruch, das zögernd einen farblosen Kristallsand abschied. Auf Zusatz weniger Tropfen Methanol verstärkte sich die Ausfällung und man erhielt nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur 0,5 g (19,2 % d. Th.) IXa vom Schmp. 136-139°. (Zu starke Abkühlung auf 0° führte zu harzigen Abscheidungen). Aus Me-

thanol kristallisierte das Produkt in großen, blaßgelben, gekreuzten Schwertern vom Schmp. 139-141^o. Die Substanz entfärbte sodaalkalisch 5 Prozent. Permanganatlösung in Aceton bei leichtem Erwärmen. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 6 %, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ ein olivgelber Fleck, R_F = 0,61, der nach dem Trocknen bei 80^o braungelb wurde. Ausgangsisoflavanon, R_F = 0,68, zeigte gelbe Halochromie.

Ein Probeansatz zur Wasserabspaltung bei Raumtemperatur von 30 mg IXa, gelöst in 1 ml Methanol unter Zusatz von 1 Tr. konz. Salzsäure, zeigte dünn-schichtchromatographisch, Fließmittel: s.o., nach 4 Stdn. keine Ausgangssubstanz mehr. Unter verschiedenen Reaktionsprodukten trat das Isoflaven (R_F = 0,78) durch typisch tiefgelbe Halochromie hervor. Verharzung machte eine Isolierung unmöglich.

Der Versuch einer Dien-Synthese mit Maleinsäureanhydrid ⁴⁹⁾ schlug fehl, vermutlich aus sterischen Gründen, wie eine Dreiding-Modell-Betrachtung veranschaulichte.

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-äthyl-isoflavan-(cis-3,4) (Xa)

a) Durch Reduktion von IXa : 100 mg Pd(OH)₂/BaSO₄ wurden in 20 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert, wozu 20 ml Wasserstoff erforderlich waren. Dann setzte man die Lösung von 100 mg (0,32 mMol) IXa in 20 ml Methanol zu und hydrierte 15 Min. bei Raumtemperatur unter Normaldruck. Dabei wurden 35 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte über Celite und erhielt nach dem Einengen des Filtrats 80 mg (80 % d. Th.) weiße Kristalldrusen vom

Schmp. 132-133°. Ein Mischschmp. mit der durch Grignardierung direkt erhaltenen Substanz vom Schmp. 132-134° lag bei 131-133°.

b) Durch Grignardierung von VIII d : In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden 1,4 g (57 mTom) Magnesiumspäne mit 40 ml trockenem Äther bedeckt und unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Mischung von 11,2 g (71,8 mMol) frisch dest. Äthyljodid und 40 ml Äther versetzt. Nach etwa 5 Min. sprang die Reaktion unter lebhaftem Aufsieden des Äthers an. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 40 Min. auf 50° erhitzt, wobei sich die zunächst graue, milchigtrübe Suspension klärte. Dann wurde im Eisbad auf 0° gekühlt und tropfenweise mit der kalten Lösung von 4,84 g (17 mMol) VIII d in 180 ml trockenem Benzol in 1 Stde. versetzt. Nach 14-stündigem Rühren bei Raumtemperatur war dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 6%, keine Ausgangssubstanz mehr sichtbar. Man schüttelte zweimal mit je 250 ml eiskalter, 20 prozent. NH₄Cl-Lösung, einmal mit 250 ml Wasser, zweimal mit je 250 ml 2n Sodalösung und schließlich mit Wasser aus bis zur neutralen Reaktion. Nach dem Trocknen über entwässertem MgSO₄ und Abziehen i. V. (bei einer Wasserbadtemp. unter 50°) erhielt man ein bald kristallisierendes, gelbes Öl. Nach mehrmaligem Waschen mit Methanol auf der Nutsche hinterblieben 2,72 g (50,8 % d. Th.) harte, farblose Kristalle vom Schmp. 124-128°. Das Produkt zeigte erst ziegelrote, dann sofort tiefgelbe Halochromie in Schwefelsäure. 0,5 g, einmal aus 5 ml Methanol und einmal aus 5 ml Methanol/Petroläther (4+1) umgelöst, lieferten 0,3 g Xa in dicken, wasserklaren Kristalldrusen vom Schmp. 132-134°. Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Aceton 19+1 als Fließmittel ergab einen Fleck mit R_F 0,21, mit Benzol/Eisessig 19+1, erschienen der Fleck von Xa mit R_F = 0,66 sowie der Fleck des Wasserabspaltungsproduktes, Isoflaven XIa, (R = C₂H₅)

mit $R_F = 0,90$.

2,028 mg Substanz: 5,363 mg CO_2 , 1,339 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$	(314,39)	Ber.: C = 72,59 %	H = 7,05 %
		Gef.: C = 72,17 %	H = 7,39 %

In einem späteren Versuch löste man das kristallisierte, gelbe Öl aus Methanol/Petroläther (4+1) um und erhielt wie früher Xa. Aus der Mutterlauge schied sich bei mehrtägigem Stehen ein Produkt vom Schmp. 123-125° ab. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhielt man Xa' in farblosen Kristallfedern vom Schmp. 125-126°. Ein Mischschmp. mit dem Ausgangsisoflavanon (VIII d) vom Schmp. 125-126° lag bei 100-115°, ein Mischschmp. mit Xa bei 100-115°. Die Halochromie in Schwefelsäure war erst ziegelrot, dann tiefgelb. Ein dünnschichtchromatographischer Vergleich von Xa' und Xa mit $R_F = 0,21$ sowie Isoflaven XIa ($R = \text{C}_2\text{H}_5$) mit $R_F = 0,73$ unter Verwendung von Benzol/Aceton 19+1 als Fließmittel lieferte einen winzigen Fleck mit $R_F = 0,20$ für Xa' neben dem Hauptfleck mit $R_F = 0,73$ für das Wasserabspaltungsprodukt XIa. Demgemäß wurde Xa' die Konstitution eines 4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-äthyl-isoflavans-(trans-3.4) zugeordnet.

7.4'-Dimethoxy-4-äthyl-isoflaven-(3) (XIa)

a) Aus Xa: 0,5 g (1,59 mmol) Xa wurden in 10 ml Methanol heiß gelöst und mit 0,5 ml konz. HCl versetzt. Nach dem Erkalten, zuletzt 3 Stdn. im Eisbad, fielen aus der Lösung 400 mg (85 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 77-79° (Lit.:³⁵⁾ 81-82° aus Alkohol).

Auf Zusatz von Wasser zur Mutterlauge erhielt man weitere 50 mg vom Schmp. 73-77°. Die Gesamtausbeute betrug 450 mg (95,7 % d. Th.).

UV-Absorption in Methanol:

$\lambda_{\max}$:	318 m μ	($\epsilon = 15 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\text{Schulter}}$:	299-290 m μ	($\epsilon = 12,8 - 13,1 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\min}$:	260 m μ	($\epsilon = 6,1 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\max \text{ Lit.}}$:	315 m μ	($\epsilon = 15660$) ³⁵⁾

b) Darstellung ohne Isolierung von Xa analog Lit.³⁵⁾:

Die Grignardbildung erfolgte in der bei dem Carbinol (Xa) angegebenen Weise mit der Hälfte der beschriebenen Mengenverhältnisse. Man destillierte darauf die Hauptmenge der niedrig siedenden Bestandteile ab und erhitzte 16 Stdn. zu leichtem Sieden (Infrabadtemperatur: 100°). Dann versetzte man mit 300 ml eiskalter 10 Prozent. HCl, schüttelte gut aus und wusch die Benzolschicht in Anteilen von 300 ml einmal mit Wasser, zweimal mit 2n NaOH und dreimal mit Wasser. Nach dem Trocknen über CaCl₂ vertrieb man das Lösungsmittel i. V. und erhielt ein gelbes Öl, das bald erstarrte. Durch Destillation im Kugelrohr wurde dieses gereinigt. Bei 2,5 Torr und 210° Luftbad-Temperatur ging ein farbloses Öl über, das zu 2,2 g (80,5 % d. Th.) einer weißen, kristallinen Masse erstarrte. Mit etwas Kohle kristallisierte das Produkt aus 10 ml Alkohol in fast farblosen Nadeln vom Schmp. 71-76°. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin blieben 1,0 g (45 % d. Th.) farblose Sternchen vom Schmp. 77-78°.

Reinigte man eine Probe des Produktes vom Schmp. 71-76° säulenchromatographisch an Al₂O₃ mit Cyclohexan/Benzol (3+1), so erhielt man farblose Nadeln vom Schmp. 77-79°, die sich an der Luft allmählich gelb bis bräunlich färbten. (Lit.: 81-82°³⁵⁾).

7. 4'-Dimethoxy-4-äthyliden-isoflavan (XIIa)

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden 2,1 g (85,2 mTom) Magnesiumspäne mit 60 ml trockenem Äther bedeckt und durch Zuzufügen von 16,8 g (0,108 Mol) Äthyljodid in 60 ml trockenem Äther in der bei Xa beschriebenen Weise das Grignard-Reagenz bereitet. Zur kalten Grignard-Lösung tropfte man dann während 1 1/4 Stdn. die kalte Lösung von 7,26 g (25,5 mMol) VIII d in 270 ml trockenem Benzol unter kräftigem Rühren. Anschließend rührte man 12 Stdn. bei 50° Infrabad-Temperatur weiter. Nach dem Erkalten schüttelte man mit 500 ml eiskalter, 10 prozent. HCl aus und wusch die organische Phase in Anteilen von je 500 ml einmal mit gesättigter Thiosulfatlösung, zweimal mit 2n NaOH und dreimal mit Wasser. Man trocknete über CaCl_2 und zog i. V. bei einer Wasserbadtemperatur unter 50° ab. Als Rückstand blieben 7,9 g klares, gelbes Öl, das dünn-schichtchromatographisch hauptsächlich einen tiefgelben Fleck, $R_F = 0,87$, zeigte, identisch mit zum Vergleich aufgetragenen XIa nach R_F -Wert und Anfärbung. (Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, Sprühreagenz: konz. H_2SO_4). Mit wenigen Tropfen Methanol kristallisierte das Öl bei 24-stündigem Stehen im Eisschrank. Durch Digerieren des Rohproduktes mit eiskaltem Methanol erhielt man 3,82 g (46,6 % d. Th.) sehr feine, farblose Nadelchen vom Schmp. 94,5-96°. Sie zeigten erst ziegelrote, dann sofort tiefgelbe Halochromie.

UV-Absorption in Methanol:

λ_{max} :	308 m μ	($\epsilon = 18,5 \cdot 10^3$)
λ_{min} :	288 m μ	($\epsilon = 10,0 \cdot 10^3$)
λ_{max} :	262 m μ	($\epsilon = 43,0 \cdot 10^3$)
λ_{min} :	246 m μ	($\epsilon = 24,0 \cdot 10^3$)

Eine Analysenprobe von XIIa schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol und zweimaligem Umlösen aus Methanol bei

97,5 - 98,5°.

2,043 mg Substanz: 5,736 mg CO₂ , 1,235 mg H₂O .

C ₁₉ H ₂₀ O ₃	(296,37)	Ber.: C = 77,00 %	H = 6,80 %
		Gef.: C = 76,62 %	H = 6,76 %

Abbau von XIIa zu 7,4'-Dimethoxy-isoflavanon (VIIId)

374 mg (1,26 mMol) XIIa wurden in 15 ml Dioxan heiß gelöst und nach dem Erkalten mit 0,5 g NaClO₃ in 5 ml Wasser sowie 10 mg (0,04 mMol) Osmiumtetroxid versetzt ⁴⁷⁾. Nach 4-tägiger Reaktion bei Raumtemperatur war dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, bereits hauptsächlich ein Fleck, R_F = 0,32, sichtbar, der nach Besprühen mit konz. H₂SO₄ purpurrot, dann bei anschließendem Trocknen bei 80° orange wurde und offenbar das erwartete Diol darstellte. Ausgangssubstanz, R_F = 0,82, war als tiefgelber Fleck neben dem rötlichen Fleck des Osmat-Esters, R_F = 0,10, noch vorhanden.

Um die Reaktion zu beschleunigen, versetzte man nun mit der äquimolaren Menge Osmiumtetroxid und 20 Tropfen Pyridin. Nach insgesamt 6 Tagen war kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Man zog das Lösungsmittel i. V. ab und versetzte den Rückstand mit 50 ml Chloroform und einer Lösung von 0,5 g Mannit in 40 ml Wasser und 2 ml 2n NaOH und rührte das Gemisch 2 1/2 Stdn. kräftig bei Raumtemperatur. Dann trennte man die olivfarbene Chloroformschicht ab und wusch sie dreimal mit je 20 ml 2n NaOH und Wasser aus. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels i. V. ließ man mit wenig Methanol zur Kristallisation stehen. Nach 1 1/2 Tagen hatten sich wenige olivfarbene Drusen vom Schmp. 134-135° (unter Zersetzung) abgeschieden. Sie zeigten im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel s. o., orangerote Halochromie bei einem R_F von 0,32 und waren damit iden-

tisch mit dem Hauptreaktionsprodukt. Der nach dem Einengen der Mutterlauge zurückbleibende, kristalline Bodensatz zeigte einen Schmp. von 133-137° (unter Zersetzung). Ohne weitere Reinigung wurde dieses Produkt gespalten.

Spaltung mit Perjodsäure: Man löste ca. 50 mg Diol-Rohprodukt in 3 ml Dioxan und versetzte mit der Lösung der etwa vierfachen Gewichtsmenge Perjodsäure in 2 ml Methanol/Wasser (1+1). Nach 30 Min. bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet. Dünnschichtchromatographisch ließ sich kein Ausgangsprodukt mehr nachweisen; Fließmittel: Benzol/Eisessig 19+1. Als Reaktionsprodukt trat nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung ein Fleck, $R_F = 0,54$, auf, identisch mit zum Vergleich aufgetragenem Isoflavanon VIIIId. Nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 zeigten beide Flecken gelbe Halo-chromie. Man goß, nachdem sich nach 15-stündigem Stehen am Reaktionsergebnis nichts geändert hatte, in 30 ml Wasser, extrahierte erschöpfend mit Äther, wusch die organische Phase je dreimal mit 2n NaOH und Wasser und erhielt nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. V. ein gelbes Öl. Mit wenigen Tropfen Methanol erstarrte dieses zu weißen Drusen vom Schmp. 115-116°, wobei ein Rest bei 120° schmolz. Ein Mischschmp. mit VIIIId vom Schmp. 114°, 124-126° lag ebenda und zeigte keine Depression.

Ein Versuch zur Oxydation von XIIa mit Perameisensäure ⁹⁷⁾ und nachfolgender Spaltung mit Bleitetraacetat ⁹⁷⁾ mißlang.

Umlagerung von XIIa zu 7.4'-Dimethoxy-4-äthyl-isoflaven-(3) (XIa)

Die Lösung von 1,5 g (5,06 mMol) XIIa in 30 ml heißem Methanol versetzte man mit 1,5 ml konz. HCl. Nach einigem Stehen fielen aus der grünlich gelben Lösung feine, farblose Kristallnadeln. Nach 5-stündigem Aufbewahren im Eisbad erhielt man nach dem Abfiltrieren und sorgfältigem Neutralwaschen mit 60 ml Methanol/Wasser (3+2) in kleinen Anteilen 1,3 g (87 % d. Th.) vom Schmp. 76-78°. Ein Misch-Schmp. mit XIa zeigte keine Depression, jedoch lag ein Misch-Schmp. mit der Ausgangssubstanz (XIIa) bei 65-88°. Aus der Mutterlauge fielen auf Zusatz von wenig Wasser 100 mg feinnadeliges Produkt vom Schmp. 74-78° nach. Damit betrug die Gesamtausbeute 1,4 g (93,6 % d. Th.).

4-Hydroxy-7.4'-dimethoxy-4-allyl-isoflavan-(cis-3,4) IXb

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden 7,3 g (0,3 Mol) Magnesiumspäne mit 39 ml trockenem Äther bedeckt und in 3/4 Stdn. ein Gemisch von 6,06 g (50 mMol) frisch destilliertem Allylbromid und 39 ml trockenem Äther unter kräftigem Rühren zugetropft⁵⁰⁾. Nach etwa 3-5 Min. sprang die Reaktion unter Aufsieden des Äthers und Bildung einer grauen, milchigen Suspension an. Zur Vervollständigung der Umsetzung rührte man anschließend noch 2 Stdn. bei 50°⁵⁷⁾. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur tropfte man in 1 Stde. unter kräftigem Rühren die abgekühlte Lösung von 3,5 g (12,3 mMol) VIII d in 120 ml trockenem Benzol zu und ließ unter weiterem Rühren bei einer Infrabad-Temperatur von 60° über Nacht reagieren. Dann zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1,

keine Ausgangssubstanz mehr. Man ließ erkalten, filtrierte in 0,5 ml eiskalte, 20 prozent. NH_4Cl -Lösung und schüttelte aus. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, einmal mit 200 ml Wasser, zweimal mit je 200 ml 2n Sodalösung und dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über CaCl_2 und Abziehen i. V. unter 50° Badtemperatur erhielt man 4,3 g dickes, gelbes Öl, das mit wenig Methanol angespritzt im Eisschrank durchkristallisierte. Nach 24-stündigem Stehen bei 0° nutschte man ab, wusch auf der Nutsche gründlich mit kleinen Anteilen Methanol und Äther/Petroläther (3+2) aus und erhielt 3,03 g (70,4 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $94-95^\circ$. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin schmolz die Substanz bei $96-97,5^\circ$; nach erneutem Umlösen einer Analysenprobe aus Ligroin/Benzin (4+1) lag der Schmp. von IXb bei $96,5-98^\circ$. Die Substanz zeigte violettrote Halochromie in Schwefelsäure und war dünnschichtchromatographisch einheitlich: Bei $R_F = 0,64$ trat nach Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung, Behandeln mit Brom-Dampf und Besprühen mit konz. H_2SO_4 ein orangeroter Fleck auf (Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1).

UV-Absorption in Methanol:

$$\begin{array}{lll} \lambda_{\text{max}} : & 277 \text{ m}\mu & (\epsilon = 44,1 \cdot 10^3) \\ \lambda_{\text{min}} : & 247 \text{ m}\mu & (\epsilon = 34,0 \cdot 10^3) \end{array}$$

2,954 mg Substanz: 7,925 mg CO_2 , 1,724 mg H_2O .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$	(326,40)	Ber.: C = 73,60 %	H = 6,79 %
		Gef.: C = 73,22 %	H = 6,53 %

Wasserabspaltung aus IXb : Versuche zur Darstellung von XIId durch Wasserabspaltung aus IXb mit p-Toluolsulfosäure in trockenem Benzol, sowie mit Methanol/Salzsäure und Essigsäureanhydrid führten zu nicht kristallisierenden, gelben Ölen, die auch nach fraktio-

nierter Säulenchromatographie an Al_2O_3 dünnschichtchromatographisch stets mehrere Bestandteile aufwiesen. Die Refraktion des blaßgelben Öles, das aus IXb durch Wasserabspaltung mit Methanol/konz. Salzsäure 19+1 erhalten wurde, betrug nach zweimaliger Säulenchromatographie an Al_2O_3 mit Benzin/Benzol (4+1) $n_D^{20} = 1,579$.

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-allyl-isoflavan-(trans-3,4) (IXb')

Bei einem vierfachen Ansatz erfolgte die Grignardreagenzbildung durch 1 1/4-stündiges Zutropfen des Allylbromid-Äther-Gemisches zum Magnesium und anschließendes 2 1/2-stündiges Rühren bei 50° . Nach 1 1/2-tägigem Stehen bei Raumtemperatur tropfte man in 1/2 Stde. die Benzollösung des Isoflavanons (VIIIId) hinzu. Dann destillierte man i. V. die Hauptmenge der niedrig siedenden Bestandteile ab, indem das Wasserbad allmählich auf 60° gebracht wurde, und kochte die Reaktionsmischung 15 Stdn. unter Rückfluß.

Bei dem wie unter IXb beschrieben durchgeführten Abnutschen des kristalldurchsetzten Öles erhielt man 5,8 g (36,1 % d. Th.) Kristalle vom Schmp. $93-97,5^\circ$ und 6 g gelbbraunes, harziges Öl von abstoßendem Geruch. Man digerierte die Kristalle mit Methanol, um vom anhaftenden Öl zu befreien und erhielt 5,4 g (33,6 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $108-110^\circ$. Diese lösten sich viel schwerer in Methanol, als das unter a) beschriebene IXb und zeigten wie jene violettrote Halochromie mit Schwefelsäure. Ein Mischschmp. lag bei $81-100^\circ$. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 im Gegensatz zu IXb, das als tiefroter Fleck bei $R_F = 0,67$ erschien, äußerst leichte Wasserabspaltung zum Isoflaven XIId ($R = \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$):

Man sah hauptsächlich dessen tiefgelben Fleck mit $R_F = 0,90$, und nur in Spuren noch Isoflavanol IXb' mit $R_F = 0,62$, als tiefrotes Fleckchen.

Eine Analysenprobe von IXb' schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei $111-112,5^\circ$.

4,030 mg Substanz: 10,96 mg CO_2 , 2,53 mg H_2O .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$	(326,40)	Ber.: C = 73,60 %	H = 6,79 %
		Gef.: C = 74,22 %	H = 7,02 %

Ein Versuch zur Darstellung von IXb durch Grignardierung mit Allylmagnesiumchlorid ⁵⁷⁾ ergab ein nicht kristallisierbares, harziges Öl.

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-n-propyl-isoflavan-(cis-3,4) (Xb)

1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ wurden in 15 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert, wozu 65 ml Wasserstoff erforderlich waren. Dann setzte man eine Lösung von 750 mg (2,3 mMol) IXb in 25 ml Methanol hinzu und hydrierte bei Raumtemperatur unter Normaldruck eine Stunde; dabei wurden 105 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite erhielt man aus dem i. V. auf 5 ml eingengten Filtrat 0,6 g wasserklare Tafeln vom Schmp. $96,5-98^\circ$ und aus der weiter eingedampften Mutterlauge 0,15 g vom Schmp. $93-97^\circ$. Die Gesamtausbeute betrug 0,75 g (99 % d. Th.). Das Produkt entfärbte sodaalkalische, 5 prozent. Permanganatlösung in Aceton nicht. Ein Mischschmp. mit der Ausgangssubstanz zeigte Depression auf $92-95^\circ$.

Eine Analysenprobe schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren

aus Methanol bei 98-100°.

1,712 mg Substanz: 4,582 mg CO₂ , 1,091 mg H₂O .

C ₂₀ H ₂₄ O ₄	(328,41)	Ber.: C = 73,15 %	H = 7,37 %
		Gef.: C = 73,04 %	H = 7,13 %

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-4-n-propyl-isoflavan-(trans-3,4) (Xb')

Nach dem Vorhydrieren von 1 g Pd(OH)₂/BaSO₄ in 15 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung, wozu 55 ml Wasserstoff nötig waren, wurde die Lösung von 4,4 g (13,5 mMol) IXb' in 105 ml Methanol zugesetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert; dabei wurden 360 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator über Celite erhielt man durch Einengen i. V. 2,4 g farblose Kristalle vom Schmp. 105-107° und aus der Mutterlauge weitere 0,55 g vom Schmp. 102,5-105°, insgesamt 2,95 g (66,6 % d. Th.). Die Halochromie war ziegelrot, nach gelb verblasend. Auch diese Substanz zeigte wie IXb' auf der Dünnschichtplatte, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, sehr leichte Wasserabspaltung zum Isoflaven XIb im Gegensatz zu Xb. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmolzen die erhaltenen, wasserklaren Rhomben von Xb bei 106,5-108°. Ein Mischschmp. mit IXb' ergab eine Depression auf 83-100°.

4,110 mg Substanz: 11,08 mg CO₂ , 2,80 mg H₂O .

C ₂₀ H ₂₄ O ₄	(328,41)	Ber.: C = 73,15 %	H = 7,37 %
		Gef.: C = 73,57 %	H = 7,62 %

7.4'-Dimethoxy-4-n-propyl-isoflaven-(3) (XIb)

a) Aus VIIIId mit n-Propylmagnesiumjodid : In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 0,69 g (28,4 mMol) Magnesiumspäne mit 15 ml trockenem Äther bedeckt und innerhalb 1 Stde. unter Rühren tropfenweise mit 6,1 g (35,9 mMol) $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{MgJ}$ in 25 ml trockenem Äther versetzt. Die Reaktion begann bald unter leichtem Aufsieden des Äthers und wurde zur Vervollständigung noch 1 Stde. bei 50° Infra- badtemperatur gerührt. Dann tropfte man unter weiterem ständigen Rühren zur fast klaren Lösung in 1 Stde. die Lösung von 2,42 g (8,5 mMol) VIIIId in 90 ml trockenem Benzol, destillierte die niedriger siedenden Anteile ab und kochte über Nacht unter Rückfluß. Nach dem Erkalten schüttelte man mit je 300 ml kalter, 10 Prozent. Salzsäure und Wasser, dann mit 10 Prozent. Natronlauge zweimal und Wasser dreimal aus. Man trocknete über CaCl_2 und erhielt nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. V. 2,9 g gelbbraunes Öl, das man im Kugelrohr destillierte. Bei 240° (Luftbadtemperatur) und 3 Torr gingen 2,0 g gelbes Öl über, das in 20 ml kochendem Methanol unter Zusatz von etwas Kohle aufgenommen wurde. Wenige harte, rhombische Kristalle vom Schmp. $160\text{-}163^\circ$ setzten sich ab; dem $R_F = 0,84$, mit Benzol/Eisessig 19+1, und dem Schmp. nach handelte es sich dabei um 7.4'-Dimethoxy-isoflaven-(3) (XIc), das sich bei der Destillation aus dem durch Grignard-Hydrierung entstandenen Isoflavanol (Vd) gebildet hatte (Lit. : $160\text{-}161^\circ$ ³⁵).

Beim Eindunsten der methanolischen Mutterlauge auf 15 ml bei Raumtemperatur kristallisierten 330 mg rötlich gefärbte Nadeln vom Schmp. $72\text{-}76^\circ$, deren Schmelze zu Nadeln erstarrte und dann erneut erhitzt bei $75\text{-}77^\circ$ schmolz. Aus der weiter eingedampften Mutterlauge fielen noch 100 mg farblose Nadeln vom Schmp. $77\text{-}78^\circ$ an; Gesamtausbeute 430 mg (16,3 % d. Th.) XIb

UV-Absorption in Methanol:

$\lambda_{\max}$	: 312 m μ	($\epsilon = 44,0 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\text{Schulter}}$	: 305-286 m μ	($\epsilon = 41,0 - 38,0 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\min}$	: 261 m μ	($\epsilon = 34,1 \cdot 10^3$)

Nach zweimaliger Umkristallisation aus 80 prozent. Alkohol schmolz eine Analysenprobe von XIb bei 78-80°.

2,875 mg Substanz: 8,138 mg CO₂ , 1,821 mg H₂O .

C ₂₀ H ₂₂ O ₃ (310,40)	Ber.: C = 77,39 %	H = 7,14 %
	Gef.: C = 77,24 %	H = 7,09 %

Bei einem analog ausgeführten Ansatz mit verdoppelten Mengenverhältnissen wurde das gelbbraune Öl nicht destilliert. Im Vakuumexsikkator über P₂O₅ aufbewahrt, schieden sich nach 1-2 Tagen Kristalle ab. Zu deren Isolierung nahm man das Öl in etwa 20 ml Äther/Petroläther (1+1) auf und nutschte ab. Die um 127-131° schmelzenden Kristalle, ergaben beim Umlösen aus 10 ml Benzol/Ligroin (1+1) silbriggänzende Blättchen vom Schmp. 142-144° mit violettroter Halochromie in Schwefelsäure. Nach Mischschmp. und Dünnschichtchromatogramm, R_F = 0,47, mit Benzol/Eisessig 9+1, erwiesen sie sich als 7,4'-Dimethoxy-isoflavan-4-ol (Vd).

Ein Versuch zur Darstellung von XIb mit n-Propylmagnesiumbromid verlief erfolglos.

b) Aus Xb: Die heiße Lösung von 0,9 g (2,74 mMol) Xb in 18 ml Methanol wurde mit 0,9 ml konz. Salzsäure versetzt. Die klare, grünlichgelbe Lösung trübte sich nach einiger Zeit und schied nach dem Einbringen ins Eisbad feine, farblose Nadelchen aus. Man wusch auf der Nutsche mit 60 ml Methanol/Wasser (3+2) gründlich aus und erhielt nach dem Trocknen an der Luft 750 mg und auf Zu-

satz von etwas Wasser zur Mutterlauge noch 70 mg vom Schmp. 75-78⁰, insgesamt 820 mg (96,5 % d. Th.). Man schmolz die Substanz in Amp. unter Stickstoff ein, da längere Berührung mit Luft zur Verharzung führte. -

c) Aus Xb': Eine Lösung von 2,0 g (6,1 mMol) Xb' in 50 ml Methanol/konz. Salzsäure 19+1 wurde nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur rot und lieferte auf Zusatz von etwas Wasser bis zur Trübung und Anreiben mit dem Glasstab 1,0 g (53 % d. Th.) fein verfilzte, weiße Nadeln vom Schmp. 75-78⁰. Eine Nachfällung aus der Mutterlauge von 500 mg harzig kristallinem Produkt ließ sich weder durch Kristallisation noch durch Destillation im Kugelrohr reinigen. Das erhaltene, kristalline Produkt war nicht beständig und floß nach zweitägigem Stehen in einem fest verschlossenen, braunen Glasgefäß zu einem harzigen Öl zusammen.

d) Wurde die Wasserabspaltung aus IXb', Schmp. 105-107⁰, mit p-Toluolsulfosäure in Benzol bei Raumtemperatur ausgeführt, so erhielt man nach 24-stündiger Reaktion durch Extrahieren der Benzollösung mit Wasser und Chromatographieren an Al₂O₃ mit Benzin/Benzol (1+1) ein gelb gefärbtes, nichtkristallisierendes Öl, das dünn-schichtchromatographisch hauptsächlich einen tiefgelben Fleck, R_F = 0,92, zeigte. Zum Vergleich aufgetragenes, kristallines XIb zeigte dasselbe Verhalten.

UV-Absorption in Methanol:

$\lambda_{\max}$	: 308 m μ	($\epsilon = 22,5 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\min}$	: 290 m μ	($\epsilon = 17,0 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\max}$	: 266 m μ	($\epsilon = 35,5 \cdot 10^3$)
$\lambda_{\min}$	: 247 m μ	($\epsilon = 25,0 \cdot 10^3$)

Nach diesem Ergebnis muß es sich bei dem vorliegenden Öl in der Hauptsache um 7, 4'-Dimethoxy-4-n-propyliden-isoflavan (XIIb) handeln.

7, 4'-Dimethoxy-4-äthyl-isoflavan-(cis-3, 4) (XIIIa)

a) Aus XIa : 250 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ wurden in 20 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert, wozu 10 ml Wasserstoff erforderlich waren. Nach Zusatz einer Lösung von 500 mg (1, 7 mMol) XIa in 30 ml Methanol hydrierte man 1/2 Stde. unter Normaldruck bei Raumtemperatur. Dabei wurden 95 ml Wasserstoff verbraucht. Man filtrierte über Celite und goß das i. V. eingeeengte Filtrat in Wasser, extrahierte erschöpfend mit Äther und wusch die organische Phase mit 2n NaOH und Wasser. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über MgSO_4 und Eindampfen i. V. erhielt man ein blaßgelbes Öl, das mit wenig Methanol versetzt im Eisschrank zögernd durchkristallisierte. Man erhielt 320 mg (63, 5 % d. Th.) Prismen vom Schmp. 61-63° und Warzen vom Schmp. 65-68°. Umkristallisation aus wenig Methanol ergab 280 mg farblose Kristallkugeln vom Schmp. 75-77°.

Eine Analysenprobe schmolz nach erneutem Umlösen aus Methanol bei 75, 5-77°.

4, 222 mg Substanz: 11, 65 mg CO_2 , 2, 75 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$	(298, 39)	Ber. : C = 76, 48 %	H = 7, 43 %
		Gef. : C = 75, 30 %	H = 7, 29 %

b) Aus XIIa : Nach dem Vorhydrieren von 1,0 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ in 15 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung, wozu 40 ml Wasserstoff erforderlich waren, fügte man eine Lösung von 1,9 g (6,45 mMol) XIIa in 75 ml Methanol hinzu und hydrierte bei Raumtemperatur unter Normaldruck weiter. Nach Aufnahme von 240 ml Wasserstoff filtrierte man über Celite und dampfte i. V. auf ein Volumen von 15 ml ein. Über Nacht fielen 1,65 g (86,4 % d. Th.) farblose Kristallwarzen vom Schmp. 74-76°. Ein Mischschmp. mit dem Hydrierungsprodukt von a) zeigte keine Depression und dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, zeigten beide nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 einen blaßrosa Fleck mit $R_F = 0,85$.

7. 4'-Dimethoxy-4-n-propyl-isoflavan-(cis-3,4) (XIIb)

a) Aus IXb : 1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ wurde in 15 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert, wozu 15 ml Wasserstoff erforderlich waren. Dann hydrierte man nach Zusatz einer Lösung von 3 g (9,2 mMol) IXb in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur unter Normaldruck 35 Min. weiter, wobei 245 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach Zugabe von 6 Tropfen 70 prozent. Perchlorsäure nahm die Lösung noch 235 ml H_2 in 45 Min. auf. Man filtrierte über Celite, engte i. V. ein und goß in Wasser. Dann extrahierte man erschöpfend mit Äther, wusch die organische Phase mit 2n Sodalösung, dann mit Wasser neutral und trocknete sie über CaCl_2 . Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels i. V. blieben 2,7 g (94 % d. Th.) klares, gelbes Öl, das mit wenigen Tropfen Methanol im Eisschrank zu 2,24 g (78,2 % d. Th.) blaß rosa gefärbten Kristallen vom Schmp. 62,5-64° erstarrte.

UV-Absorption in Methanol:

$$\lambda_{\max} : 279 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 14,0 \cdot 10^3)$$

Eine Analysenprobe von XIIIb schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 63-64°.

2,964 mg Substanz: 8,313 mg CO₂ , 2,043 mg H₂O .

C ₂₀ H ₂₄ O ₃ (312,41)	Ber.:	C = 76,89 %	H = 7,74 %
	Gef.:	C = 76,54 %	H = 7,71 %

b) Aus IXb' : Hydrierte man eine methanolische Lösung von 500 mg (1,5 mMol) IXb' analog der unter a) beschriebenen Methode, so erhielt man 280 mg (58,5 % d. Th.) schwach rötlich gefärbte Kristallprismen vom Schmp. 62-63,5°. Ein Mischschmp. mit dem Hydrierungsprodukt von IXb zeigte keine Depression.

4-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-2-methyl-4-allyl-isoflavan-(cis-2,3)-
(cis-3,4) (XVIII)

In einem 500ml-Dreihalskolben wurden 7,3 g (0,3 Mol) Magnesiumspäne mit 39 ml trockenem Äther bedeckt und tropfenweise unter starkem Rühren innerhalb von 1 Stde. mit einem Gemisch von 6,06 g (50 mMol) frisch dest. trockenem Allylbromid und 39 ml Äther versetzt. Anschließend wurde die graue Suspension noch 2 Stdn. bei 50° Infrabadtemperatur gerührt. Die nun über den überschüssigen Magnesiumspänen klare Lösung wurde eiskühlt und innerhalb von 2 Stdn. tropfenweise mit der kalten Lösung von 3,66 g (12,3 mMol) XVIb in 120 ml trockenem Benzol versetzt, wobei sich der Farbton der Lösung

nicht änderte. Nach 14-stündigem Rühren bei Raumtemperatur zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 5 %, neben geringfügigen Verunreinigungen einen nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 karminroten Fleck mit F_R 0,53.

Man versetzte mit 500 ml eiskalter, 20 prozent. NH_4Cl -Lösung, schüttelte aus, wusch die organische Phase mit je 250 ml Wasser einmal, 2n Sodalösung zweimal und Wasser dreimal, trocknete über CaCl_2 und zog i. V. ab. Aus dem blaßgelben, öligen Isoflavanol-Rohprodukt kristallisierten mit wenigen Tropfen Methanol im Eisschrank 2,78 g (73,4 % d. Th.) weiße Drusen vom Schmp. 132-135°.

Eine Analysenprobe von XVIII, zweimal aus Alkohol umkristallisiert, schmolz bei 138,5-140°.

4,106 mg Substanz: 11,13 mg CO_2 , 2,71 mg H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (340,42)	Ber.:	C = 74,09 %	H = 7,11 %
	Gef.:	C = 73,97 %	H = 7,39 %

Ein analog ausgeführter, halber Ansatz lieferte 2,5 g gelbes, öliges Isoflavanol-Rohprodukt, das über XIX zu XXa sofort weiterverarbeitet wurde.

7,4'-Dimethoxy-2-methyl-4-n-propyl-isoflaven-(3) (XXa)

a) Aus XVIb mit n-Propylmagnesiumjodid: In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 0,69 g (28,4 mMol) Magnesiumspäne mit 20 ml trockenem Äther bedeckt und unter Rühren eine Mischung von 6,1 g (35,9 mMol) n-Propyljodid und 20 ml trockenem Äther in 2 1/2 Stdn. zugetropft. Dabei entstand unter leichtem Sieden des Äthers eine graue Suspension, die noch 1 Stde. bei 50° weitergerührt wurde.

Man ließ erkalten und tropfte die Lösung von 2,53 g (8,5 mMol) XVIb in 90 ml trockenem Benzol in 1 Stde. unter fortwährendem Rühren zu. Anschließend ließ man 12 Stdn. bei 70° (Infrabadtemperatur) weiterrühren. Dann extrahierte man mit 500 ml eiskalter, 20 Prozent NH_4Cl -Lösung, wusch die organische Phase je einmal mit 250 ml Wasser, zweimal mit 2n Sodalösung und wieder mit Wasser bis zur Neutralität. Nach dem Trocknen über CaCl_2 zog man i. V. ab und erhielt ein braunes Öl, das mit 50 ml Alkohol/konz. Salzsäure 19+1 4 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen wurde, bis dünnschichtchromatographisch kein Isoflavanol mehr sichtbar war. Man goß in Wasser, extrahierte mit 200 ml Äther und wusch die Ätherschicht zweimal mit je 200 ml 2n Sodalösung und dreimal mit je 200 ml Wasser aus. Nach dem Trocknen über MgSO_4 engte man i. V. bis auf 30 ml ein und chromatographierte an Al_2O_3 (Säulenfüllhöhe: 27 cm, Säulendurchmesser: 2,7 cm) mit Benzin/Benzol (3+2) als Elutionsmittel, wobei vier Fraktionen zu 250 ml aufgefangen wurden.

Aus den beiden ersten Fraktionen erhielt man durch Eindampfen i. V., Anspritzen des öligen Rückstandes mit Methanol und Digerieren des im Kühlschrank über Nacht gebildeten Kristallisates mit kaltem Methanol sowie Petroläther 650 mg (23,6 % d. Th.) gelbliche Nadelchen vom Schmp. 83-85°. Dieses Produkt zeigte dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, einen nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 olivfarbenen Fleck, $R_F = 0,88$. Die Halochemie der Nadelchen war intensiv orangegelb. Eine Analysenprobe von XXa, zweimal aus 75 Prozent Alkohol umkristallisiert, ergab farblose Nadeln vom Schmp. 85,5-87°.

2,078 mg Substanz: 5,884 mg CO_2 , 1,330 mg H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$	(324,42)	Ber.:	C = 77,75 %	H = 7,46 %
		Gef.:	C = 77,27 %	H = 7,16 %

Bei einem analog ausgeführten Ansatz wurde die nach der Wasserabspaltung erhaltene Ätherlösung der Reaktionsprodukte i. V. eingedampft. Das hinterbliebene Öl kristallisierte teilweise im Vakuumexsikkator bei zweitägigem Stehen. Man digerierte mit Methanol und nutschte die bei 130-140° schmelzenden Kristalle ab. Die Mutterlauge wurde mit Wasser im Verhältnis 3:2 versetzt. Die flockig abgeschiedenen Kristalle, 150 mg, wurden aus Ligroin und Ligroin/Benzol (3+1) unter Zusatz von etwas Kohle umgelöst. Die ausgefallenen, gelblichen Kristallwarzen vom Schmp. 127-127,5° erwiesen sich nach Schmp. (Lit.: 128°³⁵) und Analyse als 7.4'-Dimethoxy-2-methylisoflaven-(3) (XXb).

2,664 mg Substanz: 7,433 mg CO₂ , 1,576 mg H₂O .

C ₁₈ H ₁₈ O ₃	(282,34)	Ber.:	C = 76,57 %	H = 6,43 %
		Gef.:	C = 76,14 %	H = 6,62 %

b) Aus XVIII:

1.) 4-Hydroxy-7.4'-dimethoxy-2-methyl-4-n-propylisoflavan-(cis-2.3)-(cis-3.4) (XIX):

Die Lösung von 2,5 g (7,35 mMol) öligem Isoflavanol-Rohprodukt XVIII in 40 ml Methanol setzte man zu einer bis zur Schwarzfärbung vorhydrierten Suspension von 1 g Pd(OH)₂/BaSO₄ in 15 ml Methanol und hydrierte bei Raumtemperatur unter Normaldruck eine Stunde. Dann war die Hydrierung bei einer Wasserstoffaufnahme von 150 ml beendet. Nach dem Filtrieren über Celite und Einengen des Filtrats i. V. erhielt man neben einer Mutterlauge, die auf das Isoflaven XXa verarbeitet werden konnte, 1,06 g (42,2 % d. Th.) weißes Kristallinat vom Schmp. 105,5-107,5° in Form wasserklarer Rhomben, die nach dem Trocknen bei 70° unter teilweiser Wasserabspaltung verwitterten. Der Schmp. lag danach bei 102-107°. Die Ha-

lochromie war ziegelrot, dann tiefgelb. Dünnschichtchromatographisch, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1 zeigte das Produkt einen nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 tiefgelben Fleck, R_F 0,88, identisch mit dem unter a) beschriebenen Isoflaven (XXa) vom Schmp. $86-87,5^\circ$. Auf der Dünnschichtplatte trat offenbar sofortige Wasserabspaltung ein, so daß vom Isoflavanol(XIX) keine Spur mehr sichtbar war.

UV-Absorption in Methanol:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max} &: 278 \text{ m}\mu & (\epsilon = 14,3 \cdot 10^3) \\ \lambda_{\min} &: 250 \text{ m}\mu & (\epsilon = 2,2 \cdot 10^3)\end{aligned}$$

Eine Analysenprobe, einmal aus Methanol und einmal aus Methanol/Petroläther (9+1) umkristallisiert, schmolz bei $106-108^\circ$.

2,472 mg Substanz: 6,636 mg CO_2 , 1,757 mg H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$	(342,44)	Ber.:	C = 73,66 %	H = 7,65 %
		Gef.:	C = 73,25 %	H = 7,95 %

2.) Wasserabspaltung aus XIX: 1,06 g (3,1 mMol) Isoflavanol (XIX) wurden in 24 ml Methanol heiß gelöst und unter Zusatz von 1,2 ml konz. Salzsäure mehrere Stunden stehengelassen. Aus der grünlich gelben Lösung fielen 840 mg weiße Nadeln vom Schmp. $86-87^\circ$. Ein Mischschmp. mit dem nach a) direkt erhaltenen Isoflaven (XXa) vom Schmp. $85,5-87^\circ$ zeigte keine Depression. Eine Nachfällung aus der Mutterlauge ergab noch 70 mg feine, weiße Nadelchen vom Schmp. $83-86^\circ$. Insgesamt erhielt man 910 mg (90,5 % d. Th.)

Versetzte man die vorstehend bei b)1.) beschriebene Mutterlauge von XIX mit 5 Tropfen konz. Salzsäure, so fielen beim Stehen über Nacht 690 mg feine, farblose Nadeln vom Schmp. $85,5-87^\circ$ aus. Die Gesamtausbeute an Isoflaven (XXa) betrug damit nach den drei Reak-

tionsschritten der Grignardierung von XVIb, der Hydrierung und Wasserabspaltung 1,6 g (82,7 % d. Th. bez. auf das Isoflavanon (XVIb)), während auf dem Wege XVIb $\longrightarrow$ XXa mit Propylmagnesiumjodid nur (23,6 % d. Th. bezogen auf XVIb) erhalten wurden.

7.4'-Dimethoxy-2-methyl-4-n-propyl-isoflavan-(cis-2.3)-(cis-3.4)
(XXI)

200 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ wurden in 10 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert, wozu 15 ml Wasserstoff erforderlich waren. Dann setzte man die Lösung von 200 mg (0,59 mMol) XIX in 25 ml Methanol und 6 Tropfen 70 prozent. Perchlorsäure zu und hydrierte bei Raumtemperatur unter Normaldruck 40 Min., wobei 45 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Man filtrierte über Celite, engte i. V. ein, versetzte mit 150 ml Äther und schüttelte mit 100 ml 2n Sodalösung aus. Die organische Phase wurde zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Nach dem Abziehen i. V. erhielt man 175 mg (95 % d. Th.) blaßgelbes Öl, das weder durch Anreiben mit verschiedenen Lösungsmitteln noch durch Säulenchromatographie kristallisierte. Das Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 19+1, zeigte nur einen nach dem Besprühen mit konz. H_2SO_4 für Isoflavane typisch blaßgelben, von einem schwach violetten Rand umsäumten Fleck, $R_F = 0,85$.

Für eine künftige Herstellung dürfte sich die direkte Hydrierung von XVIII empfehlen.

F.) 2,3-Diphenyl-thionaphthene

4-Hydroxy-desoxybenzoin (XXX)

In einer auf 0° vorgekühlten Gußstahlbombe wurden 30,0 g (0,22 Mol) Phenylessigsäure und 20,7 g (0,22 Mol) Phenol mit 250 ml eiskalter, 98-100 prozent. Flußsäure versetzt und die Bombe unter gelegentlichem Umschütteln 4 1/2 Stdn. bei 40-45° im Wasserbad aufbewahrt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde in 2 l eines Gemisches aus fein zerstoßenem Eis und Wasser eingerührt. Man ließ 3 Stdn. stehen und erhielt nach dem Abnutschen, Neutralwaschen und Trocknen an der Luft 39,8 g (83,0 % d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 141-148°. Nach dem Kristallisieren aus 50 prozent. Methanol erhielt man ein farbloses, kristallines Pulver vom Schmp. 147-149°. (Lit.: 142°³⁷⁾, 145-147°³⁸⁾).

4-Acetoxy-desoxybenzoin (XXXIa)

50 g (236 mMol) (XXX) wurden in 120 g (1,18 Mol) Essigsäureanhydrid gelöst und 2 Stdn. unter schwachem Rückfluß gekocht. Dann rührte man zur Zersetzung überschüssigen Anhydrids die rotbraune Lösung in 2 l Wasser von 50° ein, worauf sich im Laufe von 2-3 Stdn. 63,2 g kristallines Rohprodukt abschieden vom Schmp. 82-86°. (Lit.: 82°³⁷⁾ korr.). Durch Kristallisieren des auf Tontellern an der Luft getrockneten Rohproduktes aus Ligroin erhielt man 46,7 g (77,8 % d. Th.) farblose, voluminöse Kristallnadeln und Blättchen vom Schmp. 86-88°. Das Kristallisat war dünnschichtchromatographisch einheitlich, $R_F = 0,89$ mit Benzol/Aceton 9+1 als Fließmittel. Es löste sich

schwer in Alkohol und Ligroin, leichter in Äther, in Wasser praktisch nicht. Nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol und erneutem Kristallisieren aus Ligroin schmolz eine Analysenprobe bei $89-91^{\circ}$ (Lit.: $82^{\circ} 37$).

3,994 mg Substanz: 11,04 mg CO_2 , 1,99 mg H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$	(254,29)	Ber.:	C = 75,57 %	H = 5,55 %
		Gef.:	C = 75,43 %	H = 5,58 %

4-Methoxy-desoxybenzoin (XXXIb)

Eine Lösung von 38 g (178 mMol) (XXX) in 350 ml trockenem Aceton wurde mit 38 g (0,28 Mol) frisch geglühtem Kaliumkarbonat und 22,8 g (17 ml = 182 mMol) Dimethylsulfat versetzt und unter Rühren 6 Std., bei schwachem Sieden unter Rückfluß gehalten. Dann nutschte man die noch heiße Lösung von unlöslichen Kaliumsalzen ab, wusch diese mehrmals mit trockenem Aceton aus und engte das Filtrat i. V. ein. Der ausgefallene Kristallbrei wurde mehrmals mit kleinen Anteilen eiskaltem, 60 prozent. Methanol digeriert und ergab 29,1 g (71,7 % d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. $71-73^{\circ}$. Nach dem Umkristallisieren aus 70 prozent. Methanol blieben 25,0 g (62 % d. Th.) farblose Blättchen und Nadeln vom Schmp. $74-76^{\circ}$ (Lit.: $74-76^{\circ}$ (Methanol) ³⁸).

4-Acetoxy-desyl-bromid = 4-Acetoxy- -brom- -phenyl-acetophenon

(XXXIIa)

Die Suspension von 10,0 g (39 mMol) (XXXIa) in 100 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 7,0 g (39 mMol) frisch aus Eisessig umkristallisiertem und bei 100° scharf getrocknetem NBS³⁹⁾, das man mit einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid in einer Reibschale innig vermischt hatte, versetzt und 4 1/2 Stdn. zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzem Anheizen auf dem Drahtnetz setzte die Reaktion unter heftigem Aufschäumen und Kochen ein, so daß sie sich durch die freiwerdende Wärme zunächst selbst im Sieden erhielt. Schließlich zeigte sich das Ende der Reaktion dadurch an, daß kein Bodensatz des in Tetrachlorkohlenstoff untersinkenden NBS mehr vorhanden war, dafür aber reichlich an der Oberfläche schwimmendes Succinimid. Nach dem Erkalten filtrierte man dieses ab, dampfte das Filtrat i. V. ein und löste den gelben, öligen Rückstand in wenig Alkohol. Nach einigen Tagen Stehen im Eisschrank hatten sich 9,1 g (69,5 % d. Th.) farblose Prismen vom Schmp. 56-58° (unter Gasentwicklung) abgeschieden. Eine Analysenprobe schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Trocknen bei Raumtemperatur über P₂O₅ bei 18 Torr im Exsikkator bei 75-76°. Im Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung ein unter der UV-Lampe dunkelblauer Fleck vom R_F = 0,90.

1,757 mg Substanz: 3,656 mg CO₂ , 0,660 mg H₂O .

C ₁₆ H ₁₃ BrO ₃	(333,20)	Ber.:	C = 57,68 %	H = 3,93 %
		Gef.:	C = 56,78 %	H = 4,20 %

Bromierungsversuche mit Brom in Äther⁴⁰⁾ und Brom in Eisessig bei 20° führten vermutlich zu 4-Hydroxy-desyl-bromid, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Petroläther (7+3) in Form rosa glänzender Schüppchen bei 157-159° schmolz.

4-Methoxy-desyl-bromid ^{+) = 4-Methoxy- ω -brom- ω -phenyl-acetophenon (XXXIIb)}

10,0 g (44 mMol) (XXXIb) wurden in 100 ml über P_2O_5 getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und ein fein verriebenes Gemisch aus 7,9 g (44 mMol) frisch aus Eisessig umkristallisiertem NBS und etwa 100 mg Dibenzoylperoxyd hinzugegeben. Man kochte den Ansatz $4\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluß, ließ erkalten und filtrierte von dem an der Oberfläche der gelben Lösung schwimmenden Succinimid ab. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels i. V. blieben 14,6 g gelbes Öl zurück. Nach dem Anspritzen mit wenig Methanol kristallisierte es im Eisschrank rasch durch. Nach dem Digerieren mit kaltem Methanol blieben 9,5 g (70,9 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. $68-70,5^{\circ}$.

[3-Methoxy-phenyl] - [4-hydroxy-desyl] -sulfid (XXXIIIa)

2,9 g (20,7 mMol) 3-Methoxy-thiophenol wurden in der Siedehitze in einer Lösung von 1,66 g (41,4 mMol) NaOH in 3 ml H_2O und 30 ml Methanol klar gelöst und nach dem Abkühlen im Eisbad in kleinen Anteilen mit der Lösung von 6,9 g (20,7 mMol) 4-Acetoxy-desyl-bromid (XXXIIa) in 20 ml Methanol versetzt ^{41a)}. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die braune Reaktionslösung in 800 ml Eiswasser filtriert. Über Nacht fielen aus der milchigen Suspension 3,2 g farbloses, feinflockiges Produkt vom Schmp. $134-137^{\circ}$, nach dem Ansäuern der verdünnten Reaktionslösung

^{+) Ohne Schmelzpunktangabe erwähnt bei R. P. Barnes, V. J. Tulane, J. Amer. chem. Soc. 63 687-8 (1941).}

mit Essigsäure noch weitere 3,2 g vom Schmp. 115-125^o, insgesamt 6,4 g (88,5 % d. Th.) Rohprodukt. Nach dem Kristallisieren der Nachfällung aus Methanol/Petroläther (7+3) erhielt man 700 mg weiß glänzende Schüppchen vom Schmp. 140-141,5^o. Die Ausbeute an reinem XXXIIIa betrug 3,9g (54 % d. Th.).

Ansäuern der verdünnten essigsäuren Reaktionslösung mit 2n H₂SO₄ fällte ein Nebenprodukt vom Schmp. 145-147^o. In einem Dünnschichtchromatogramm erschien dieses nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung als ein blauer Fleck, R_F = 0,35, unter der UV-Lampe. XXXIIIa zeigte gleiche Färbung, hatte jedoch einen R_F-Wert von 0,43; Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1. Mit m-Dinitrobenzol-Lösung in alkalischem Äthanol gab XXXIIIa zunächst gelbe, dann rötlich braune, das Nebenprodukt intensiv violette Färbung. Das nicht weiter untersuchte Nebenprodukt gab in Polyphosphorsäure keinen Ringschluß.

6-Methoxy-2-phenyl-3-[(4-hydroxy)-phenyl]-thionaphthen (XXXIVa)

2,4 g (6,8 mMol) XXXIIIa vom Schmp. 136-138^o wurden mit 52,5 g auf 80^o vorerhitzter, sirupöser Phosphorsäure ^{+) innig im vorerhitzten Mörser verrieben, und die Suspension im verschlossenen}

- +) Die Darstellung der sirupösen Phosphorsäure erfolgte in der Weise, daß man 140 g P₂O₅ in kleinen Anteilen unter Rühren in 80 ml Phosphorsäure (d : 1,7) eintrug, bis sich die Mischung trübte. Das P₂O₅ löste sich unter starker Wärmeentwicklung auf.

Erlenmeyer-Kolben 2 Stdn. und 40 Min. bei 80° im Trockenschrank aufbewahrt ⁴¹⁾. Dann ließ man erkalten und rührte in 500 ml Wasser ein. Nach 12-stündigem Stehen wurde dreimal mit 200 ml Äther extrahiert und die organische Phase dreimal mit 200 ml Wasser neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. V. und Kristallisieren des Rückstandes aus 50 ml 80 prozent. Alkohol erhielt man 1,6 g (70 % d. Th.) fein verfilzte, schwach rosa schimmernde Nadeln vom Schmp. $179-181^{\circ}$. Aus n-Butanol fielen unter großen Verlusten winzige Nadelchen vom Schmp. $181-182,5^{\circ}$. Die Substanz war unlöslich in kalter und heißer 2n NaOH und fluoreszierte im UV-Licht in organischen Lösungsmitteln nicht. Ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 10%, zeigte nach dem Besprühen mit Na-Fluoresceinlösung einen unter der UV-Lampe hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F = 0,63$.

UV-Absorption in Methanol:

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max}: & 310 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 16,5 \cdot 10^3) \\ \lambda_{\min}: & 286 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 12,6 \cdot 10^3) \end{array}$$

Als Vergleichssubstanz diente 6-Methoxy-2.3-diphenyl-thionaphthen ^{41a)}, gemessen in Methanol:

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max}: & 305 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 17,0 \cdot 10^3) \\ \lambda_{\min}: & 279,5 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 11,0 \cdot 10^3) \end{array}$$

2,516 mg Substanz:

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$	(332, 37)	Ber.:	C = 75,89 %	H = 4,85 %
		Gef.:	C = 74,50 %	H = 5,46 %

Eine Vergrößerung der Ansätze führte zu Mißerfolgen.

6-Methoxy-2-phenyl-3-[(4-acetoxy-) phenyl]-thionaphthen (XXXIVc)

200 mg (0,6 mMol) XXXIVa wurden in 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch Eingießen der Lösung in 150 ml 50° heißes Wasser erhielt man 210 mg (93,5 % d. Th.) feine, farblose Nadeln vom Schmp. 137-140°. Eine Analysenprobe schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80 und 96 Prozent. Alkohol bei 141-141,5° und zeigte nach zweimaligem Umlösen aus Ligroin mit 140,5 - 141,5° Schmelzpunktskonstanz.

4,072 mg Substanz: 11,00 mg CO₂ , 1,79 mg H₂O .

C ₂₃ H ₁₈ O ₃ S	(374,40)	Ber.:	C = 73,78 %	H = 4,85 %
		Gef.:	C = 73,72 %	H = 4,92 %

6-Methoxy-2-phenyl-3-[(4-methoxy)-phenyl]-thionaphthen (XXXIVb)

a) Durch Methylierung von XXXIVa : Die Lösung von 1,0 g (3,1 mMol) XXXIVa in 30 ml trockenem Aceton wurde unter Zusatz von 900 mg (6,5 mMol) frisch geglühtem Kaliumkarbonat und 0,32 ml (3,5 mMol) Dimethylsulfat 17 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Aceton 9+1, keine Ausgangssubstanz, R_F = 0,58, mehr. Nach dem Besprühen mit konz. H₂SO₄ war XXXIVb als gelblich blauer Fleck bei R_F = 0,88 sichtbar.

Noch heiß wurde von ungelösten Kaliumsalzen abfiltriert und diese gut mit heißem Aceton ausgewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats i. V. erhielt man 1,03 g (98,5 % d. Th.) kristallines Rohprodukt vom Schmp. 136-138°. Nach dem Kristallisieren aus 40 ml Alkohol blieben noch 760 mg (72,8 % d. Th.) feine, leicht verfilzte Nadelchen

vom Schmp. 140,5 - 142°. Die Substanz löste sich sehr schwer in Methanol, schwer in Alkohol und Ligroin. Eine Analysenprobe schmolz aus Alkohol bei 141-142°.

4,145 mg Substanz: 11,55 mg CO₂ , 2,93 mg H₂O .

C₂₂H₁₈O₂S (346,45) Ber.: C = 76,27 % H = 5,24 %

Gef.: C = 76,04 % H = 5,21 %

b) Durch Ringschluß von XXXIIIb :

2,6 g (16,5 mMol) 3-Methoxy-thiophenol wurden in einer Lösung von 0,66 g (16,5 mMol) NaOH in 1,7 ml Wasser und 16,5 ml Methanol heiß gelöst und die filtrierte, eisgekühlte Lösung mit der eiskalten Lösung von 5,0 g (16,5 mMol) XXXIIb in 16,5 ml Methanol in kleinen Anteilen versetzt ^{41a)}. Dann kochte man die tiefbraune Lösung noch 1/2 Stde. unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen filtrierte man in 500 ml Eiswasser. Aus der milchigen Suspension setzte sich über Nacht ein gelbgrünes, nicht kristallisierendes Öl ab. Das rohe [3-Methoxy-phenyl] - [4-methoxy-desyl] -sulfid (XXXIIIb), 5,4 g (67,5 % d. Th.), wurde weiterverarbeitet.

5,4 g rohes XXXIIIb wurden mit 100 g 80° heißer, sirupöser Phosphorsäure fein verrieben und 2 Stdn. und 40 Min. bei 80° unter gelegentlichem Umschütteln stengelassen ⁴¹⁾. In einem Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 19+1, sah man nach dieser Reaktionszeit kein Ausgangsmaterial mehr und neben verschiedenen, unter der UV-Lampe blau fluoreszierenden Verunreinigungen das gewünschte Thionaphthen XXXIVb als ebenfalls blau fluoreszierenden Fleck (R_F = 0,65), identisch mit dem unter a) beschriebenen XXXIVb. Nach dem Eingießen in Wasser isolierte man in der unter a) beschriebenen Weise eine zähe, ölige, braune Masse, die mit

25 ml heißem Alkohol verdünnt wurde und über Nacht 450 mg Kristallpolster vom Schmp. 134-137° lieferte. Nach Vertreiben des Alkohols wurde der harzige Rückstand in Benzol an einer Säule von Al_2O_3 (Füllhöhe: 22 cm, Durchmesser: 2,7 cm) chromatographiert. Durch Zerlegen des Eluats erhielt man aus den beiden ersten Fraktionen zu 150 ml nach Vertreiben des Benzols und Kristallisation der Rückstände aus Alkohol 570 mg weiße Kristallnadeln vom Schmp. 134-139°. Die Gesamtausbeute betrug 1,02 g (17,9 % d. Th. bez. auf das kristalline Desylbromid (XXXIb)).

Umkristallisation aus Alkohol lieferte farblose Nadelchen vom Schmp. 140-142°. Ein Mischschmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz ergab keine Depression. Auch Essigester eignete sich gut zur Kristallisation.

6-Methoxy-2-phenyl-3- [4-(β -N, N-diäthylamino-äthoxy)-phenyl] -
thionaphthen (XXXIVd)

2,66 g (8 mMol) XXXIVa wurden in 150 ml trockenem Aceton gelöst und unter Zusatz von 16,7 g (120 mMol) frisch geglühtem Kaliumkarbonat und 4,58 g (26,7 mMol) N, N-Diäthylamino-äthylchlorid · Hydrochlorid 18 3/4 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Danach zeigte ein Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol/Eisessig 9+1, keine Ausgangssubstanz mehr. Die zunächst farblose, nun goldgelbe Suspension filtrierte man von unlöslichen Kaliumsalzen ab, wusch mit warmem Aceton gut nach und dampfte das Filtrat i. V. ein. Man nahm den öligen Rückstand in 200 ml Äther auf und schüttelte die organische Phase mit 200 ml und mit 100 ml 2n HCl aus. Dabei fiel das Amin in der abgetrennten, wäßrigen Phase als schleimiges Hydrochlorid breiartig aus. Man alkalisierte diese mit 20 Prozent, Natron-

lauge in kleinen Anteilen unter Umschütteln und extrahierte die gelbe Lösung erschöpfend mit Äther. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über entwässertem MgSO_4 und Verjagen des Äthers i. V. blieb wieder ein goldgelbes Öl zurück, das nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank zu einer farblosen, um 30° schmelzenden Masse erstarrte. Ein Dünnschichtchromatogramm einer Probe dieser Masse, Fließmittel: Pyridin, Wasser, Isoamylalkohol (7:6:7), zeigte bis auf geringfügige Verunreinigungen am Startpunkt einen stark hellblau fluoreszierenden Fleck ($R_F = 0,62$). Filtrierte man die Ätherlösung der Masse über eine Säule von Al_2O_3 (Füllhöhe: 3 cm, Durchmesser: 2 cm) so blieb nach Verdampfen des Äthers i. V. ein klares, blaßgelbes Öl, das im Eisschrank erstarrte und 1,9 g (54,5 % d. Th.) kristallines Amin vom Schmp. $60-62^\circ$ lieferte. Nach 3-tägigem Trocknen im Exsikkator über P_2O_5 bei 15 Torr und Raumtemperatur schmolz die Substanz bei $66-68^\circ$. Sie war unlöslich in Glykol und Glyzerin, und unter leichtem Erwärmen löslich in Olivenöl und Sesamöl in einer Menge von 20 %.

Perchlorsäure - Titration ^{42a)} und Analyse: In einem 200

ml-Erlenmeyer-Kolben titrierte man 50 ml Essigsäureanhydrid unter Zusatz von 3 Tr. Malachitgrün mit n/10 Perchlorsäure auf den Umschlag von grün nach gelb. Dann löste man die eingewogene Substanz in diesem Gemisch und titrierte mit n/10 Perchlorsäure erneut auf den Umschlag von grün nach gelb.

99,6 mg Substanz: 2,22 ml n/10 Perchlorsäure.

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$ (431,60) Ber.: N = 3,25 %
Gef.: N = 3,13 %

1,261 mg Substanz: 3,426 mg CO_2 , 0,758 mg H_2O .

Ber.: C = 75,14 % H = 6,77 %
Gef.: C = 74,14 % H = 6,72 %

Ein Versuch zur Darstellung des Amins mit Diäthylamino-äthylchlorid · Hydrochlorid bei Gegenwart von MgO im hochsiedenden Dekalin ⁴³⁾ war erfolglos.

Hydrobromid von XXXIVd : 430 mg (1 mMol) XXXIVd wurden in 5 ml trockenem Chloroform gelöst und nach Zusatz von 0,5 g (3 mMol) wäßriger, 48 prozent. BromwasserstoffsLösung bis zur bald auftretenden Trübung kräftig geschüttelt ⁴²⁾. Dann fügte man 20 ml trockenes Aceton und nach weiterem kräftigem Schütteln 50 ml trockenen Äther hinzu. Darauf schied sich ein feinkristallines Produkt ab, das nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur in farblosen Blättchen die Kolbenwand überzog. Nach dem Umlösen des Rohproduktes aus wenig Isopropanol blieben 210 mg (41 % d. Th.) eines Produktes, das um 75° schmolz, bei 100° wieder erstarrte und schließlich bei 181-182° klar durchschmolz. Die nach 12-stündigem Trocknen über P₂O₅ in der Trockenpistole bei 100° und 15 Torr erhaltene Kristallmasse schmolz bei 181-182°. Sie waren unlöslich in Wasser und ließen sich deshalb potentiometrisch nicht titrieren.

Bioxalat von XXXIVd : 400 mg (0,93 mMol) XXXIVd wurden in 50 ml trockenem Äther in der Wärme gelöst und mit 10 ml einer warmen, 5 prozent. ätherischen OxalsäureLösung ⁴⁴⁾ versetzt. Nach kurzem Aufkochen ließ man noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, filtrierte das Salz ab und erhielt 480 mg (99 % d. Th.) schneeweißes, feinkristallines Pulver vom Schmp. 164-166° (unter Zersetzung). Es war sehr schwer löslich in Essigester, Methanol, Äthanol, schwer in Benzol, mäßig in Isopropanol, gut in n-Butanol und sehr gut in Eisessig. Eine Analysenprobe schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus n-Butanol und zweimaligem Umlösen aus Isopropanol bei 168-169,5°, wobei die erhaltenen, farblosen Rosetten 12 Stdn. bei 100° getrocknet wurden.

1,336 mg Substanz: 3,296 mg CO₂ , 0,687 mg H₂O .

C ₂₉ H ₃₁ NO ₆ S (521,64)	Ber.:	C = 66,78 %	H = 5,99 %
	Gef.:	C = 67,33 %	H = 5,75 %

3.5-Dinitrobenzoat von XXXIVd: 215,8 mg (0,5 mMol) XXXIVd und 106 mg (0,5 mMol) 3.5-Dinitrobenzoesäure ⁴⁴⁾ wurden getrennt in je 1,6 ml Alkohol heiß gelöst und beide Lösungen sofort zusammengegeben. Aus der klaren, tiefgelben Lösung setzte sich nach einigem Stehen bei Raumtemperatur ein rotes Öl ab, das durch Anreiben mit dem Glasstab und Anspritzen mit Äther durchkristallisierte. Man erhielt 110 mg (34,2 % d. Th.) rote Kristalle vom Schmp. 129-132°.

Ein Hydrochlorid ⁴⁴⁾ konnte weder mit ätherischer Salzsäure noch mit salzsauerem Benzol, auch nicht durch Ausfällung mit verd. Salzsäure aus der Ätherlösung des Amins gewonnen werden. Man erhielt stets Produkte, die um 70-80° schmolzen und verharzten.

Die Darstellung eines Perchlorats war ebensowenig erfolgreich wie die eines Methojodids.

Literaturverzeichnis

- 1) H.R. Snyder, J.S. Buck, W.S. Ide, Org.Synth.
Coll.Vol. II, 55, 333 (1943), Wiley & Sons Inc., New York.
- 2) O. Dann, J. Lang, H. Vohl, Liebigs Ann.Chem.
631, 116-28, (1960).
- 3) T.R. Seshadri, M.L. Dhar, N. Narasimhachari,
J.Sci.Ind.Res. (India) 14 B, 73-5 (1955); ref. C.A. 50, 1793d
(1956).
- 4) V.R. Sathe, K. Venkataraman, Current Science
(India) 18 373, 404 (1949); ref. C.A. 44 8916, 3988 (1950).
- 5) P.L. Southwick, L.L. Seivard, J.Amer.chem.Soc.
71, 2535 (1949).
- 6) C. Weygand, "Organ.chem.Experimentierkunst", 241 (1948),
2.Aufl., Barth Vlg., Leipzig.
- 7) J.W. Baker, J. Chadderton, J.B. Harborne,
W.D. Ollis, J.chem.Soc. (London) 1953, 1852-60.
J.W. Baker, W.D. Ollis, Nature 169, 706 (1952).
- 8) S. Gronowitz, R. Ekman, Arkib Kemi, 17/9 93-9, (1960)
u. 179-82 (1961); ref. C.A. 55, 27294f (1961), u. 57 11148b
(1962).
- 9) O. Dann, G. Mylius, Liebigs Ann.Chem. 587, 10 (1954).
- 10) T.R. Seshadri u. S. Varadarajan, Proc.Ind.Acad.
Sci. 37A, 784-97 (1953); ref. C.A. 48, 10018 (1954);
J. Lang, Diss. Erlangen (1957).
- 11) J.S. King, N.H. Leake, Analyst, J.Soc.Anal.Chem.
84/1005, 694-99 (1959).
- 12) D. Kästner in Neuere Methoden d.org.präp.Chem. I,
452 ff (1944), Vlg.Chemie.

- 13) A. L ö w e n b e i n, Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1515 (1924).
- 14) N. I n o u e, Nippon Kagaku Zassi 79, 112 (1958),
ref. C. 1959a, 471.
- 15) S. R a p e r, J.chem.Soc. (London) 123, 2557-9 (1923).
- 16) a) K.S. B h u n g a r a, R.D. D e s a i, W.S. W a r a v d i k a r,
Proc.Ind.Acad.Sci., 25A, 322-6 (1947),
ref. C.A. 42, 891e (1948).
b) F i n z i, Monatshefte d.Chem. 26, 1123 (1907).
- 17) A. R a y, J.N. R a y, Science and Culture 18/XII, 600 (1953).
- 18) W. B a k e r, R. R o b i n s o n, J.chem.Soc. 1929, 160.
- 19) T.R. S e s h a d r i et al., J.Sci.Ind.Res. 12, 287-93 (1953),
ref. C.A. 49, 13981a (1955).
- 20) Vorschrift d. Fa. DEGUSSA, Frankfurt/M. zur Herstellung, Hand-
habung u. Anwendung von Na-Dispersion.
- 21) E. S c h e n k e r, Angew.Chem. 73/3, 81-124 (1961).
- 22) G.J. P o o s, G.E. A r t h, R.E. B e y l e r, L.H. S a r e t t,
J.Amer.chem.Soc. 75, 427 (1953).
- 23) R. K u h n, H.J. H a a s, Angew.Chem. 67, 785 (1955).
- 24) M. M i y a n o, M. M a t s u i, Chem.Ber. 91, 2050 (1958).
- 25) E. S p ä t h, J. S c h l ä g e r, Ber.dtsch.chem.Ges. 73B,
1-12 (1940).
- 26) S.A.N.N. B o k h a r i u. W.B. W h a l l e y, J.chem.Soc.
(London) 1963, 5322 ff.
- 27) A. M c G o o k i n, A. R o b e r t s o n, W.B. W h a l l e y,
J.chem.Soc. (London) 1940, 787-95, ref. C. 1940 IIc, 2899.
- 28) H. S u g i n o m e, J.org.chem. 24, 1655-ff. (1959),
ref. C.A. 55, 8395-6 (1961).

- 29) E. Späth, F. Kuffner, Mh.d.Chem. 69, 75 (1936).
- 30) Houben / Weyl, Methoden der org.Chem. VIII, 533 (1952) 4. Aufl.
- 31) E. Schwenk, D. Papa, J.org.Chem. 11, 800 (1946).
- 32) J.L. Bose, S. Siddiqui, J.Sci.Ind.Res. (India) 10B, 291-4 (1951), ref. C.A. 48, 8780 (1954).
- 33) E.L. Anderson, Guy F. Marrian, J.Biol.Chem. 127, 649-56 (1939), ref. C.A. 33, 3793⁶, (1939).
- 34) G. Benedickt, Diss. Erlangen (1957).
- 35) R.B. Bradbury, D.E. White, J.chem.Soc. (London) 1953, 871 ff., ibid. 1951, 3447.
- 36) T.R. Seshadri et al., Current Sci. (India) 22, 363-4 (1953), ref. C.A. 49, 2430 h (1955).
- 37) S. Weisl, Mh.d.Chem. 26, 984, 988 (1905).
- 38) J.L. Bose, R.C. Shah, Indian 60, 826 (1959), ref. C.A. 53, 17977^h (1959).
- 39) L. Horner, H. Winkelmann, Angew.Chem. 71, 349 (1959).
- 40) R.M. Cowper, L.H. Davidson, Org.Synth.Coll. Vol. II, 489 (1948), 5. Aufl., J. Wiley & Sons Inc., New York.
- 41) a) R. Rößler, Diss. Erlangen (1959).
b) O. Dann, M. Kokorudz, Chem.Ber. 91, 178 (1958).
- 42) K.J. Bamberg, Diss. Erlangen (1961).
- 42a) Medicus - Poethke, "Kurze Anleitung zur Maßanalyse", 15. Aufl., Th. Steinkopff-Vlg., Dresden u. Leipzig (1958).
- 43) Privatmitteilung Prof. Dr. F. Schönhöfer.

- 44) Houben / Weyl, Method.d.org.Chem. 2, 636, 656, Stuttgart (1953).
- 45) T.H. Simpson, R.S. Wright, J.org.Chem. 26^{IV}, 4686-9 (1961).
- 46) J. Colonge, A. Guyot, Bull.Soc.chim. France, 1958, 325-8, ref. C.A. 53, 21908-9 (1959).
- 47) R. Crigee, Liebigs Ann.Chem. 522, 75 (1936),
ibid. 550, 99 (1942).
P. Thier, Diss. Erlangen (1964).
- 48) J.N. Nazarov, J.V. Torgov, G.P. Verkholetova, Doklady Akad.Nauk, S.S.S.R. 112, 1067-70 (1957),
ref. C.A. 51, 14647 d (1957).
- 49) K. Alder in Neuere Methoden d.präp.org.Chem. I, 251 ff,
2.Aufl., Berlin, Vlg. Chemie (1944).
- 50) H. Gilman, Mc Glumphy, Bull.soc.chim. France
[4] 43, 1322 (1928), ref. C. 1929 I, 1101.
- 51) K.W. Bentley, R. Robinson, J.chem.Soc. (London)
1950, 1353-6, ref. C.A. 45, 151a (1951).
- 52) G.W.K. Cavill, F.M. Dean, A. McGookin, B.M.
Marshall, A. Robertson, J.chem.Soc. 1954, 4573-81,
ref. C.A. 49, 14751 d (1955).
- 53) L. Farkas, Chem.Ber. 90, 2940-3 (1957).
- 54) T.R. Seshadri, K. Aghoramurthy, N. Narasimhachari, Proc.Ind.Acad.Sci. 33A, 257-63 (1951),
ref. C.A. 47, 12374 b (1953).
- 55) F. Wessely & F. Lechner, Mh.d.Chem. 57, 395-404
(1931), ref. C. 1931/I, 2884.
- 56) J.E. Gowan, N.S. O'Connor, T.S. Wheeler,
Chem. and Ind. 1954, 1201.

- 57) M.S. K h a r a s c h, O. R e i n m u t h, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances", Prentice-Hall Inc., New York (1954).
- 58) E.M. B i c k o f f et al., J. Med. Pharm. Chem. V/2, 321 ff (1962).
- 59) W. L a w s o n, J. chem. Soc. (London) 1954, 4448.
- 60) W.B. W h a l l e y u. G. L l o y d, J. chem. Soc. (London) 1956, 3213-24, ref. C.A. 51, 2762-5 (1957).
- 61) C.R. N o l l e r, R. A d a m s, J. Amer. chem. Soc. 46, 1892 (1924).
- 62) L.R. R o w, A.S.R. A n j a n e y u l u, C.S. K r i s h n a, Current Sci. (India) 32, 67-9 (1963).
C.A. 58, 11319a (1963).
- 63) S o n n & P a t s c h k e, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1701 (1925).
- 64) A. F u n k e, A. P a u l s e n, R. G o m b e r t, Bull. Soc. chim. France 1960, 1644-6.
- 65) A. R o b e r t s o n, J. chem. Soc. (London) 1933, 489-493.
- 66) Übersicht von H.E. C a r t e r, Org. Reactions 3, 198 (1946), J. Wiley & Sons Inc., New York.
- 67) C. S c h ö p f et al., Liebigs Ann. Chem. 544, 30 (1940).
- 68) J. M e i s e n h e i m e r, E. M a h l e r, Liebigs Ann. Chem. 508, 191 (1934).
- 69) D.H.R. B a r t o n, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027 ff.
- 70) H. F i n n e m o r e, Pharm. J. 31, 604 (1910),
ref. C. 1911/I, 665.
- 71) W. B a k e r, R. R o b i n s o n, J. chem. Soc. (London) 127, 1981 (1925), ref. C 1926/I, 390; ibid. 1928, 3115,
ref. C. 1929/I, 898.
- 72) W.K. W a r b u r t o n, Quart. Rev. 8, 67 (1954).

- 73) F.M. Dean, "Naturally occurring oxygen ring compounds",
London, Butterworths (1963), 366 ff.
- 74) N. Narasimhachari, T.R. Seshadri, Proc. Ind.
Acad.Sci. 35A, (1952), 202-9, ref. C.A. 46, 10310 (1952).
- 75) O. Dann, G. Volz, Liebigs Ann.Chem. 631, 102-10 ;
111-16 (1960).
- 76) H.A. Offe, Angew.Chem. 60, 9 (1948).
- 77) A.S.R. Anjaneyulu, Rao, Sastry, Row und
Row, J.Sci.Ind.Research 20B, 69-73 (1961),
ref. C.A. 55, 24732 f (1961).
- 78) N. Finch und W.D. Ollis, Proc.chem.Soc. (London)
1960, 176.
- 79) E. Späth, E. Lederer, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 743
(1930).
- 80) H. Franz, Diss. Erlangen (1963).
- 81) P.G. Joshi, K. Venkataraman, J.chem.Soc.(London)
1934, 513, ibid. 1120, 1769, ref. C. 1934/II, 608, 3254 u.
1935/I, 394.
- 82) H.D. Dakin, J. Biol. Chem. 82, 439 (1929),
ref. C. 1930/II, 2893.
- 83) H. Grisebach u. Mitarb., Z.f. Naturforschg. 13b, 335
(1958), ibid. 14b, 802-9 (1959), 15b, 284-6 (1960), 16b, 2-5
(1961) und Chem. Ber. 93, 2326 (1960).
- 84) T.A. Geissmann, Bot. Rev. 18, 207 (1952),
ref. C 1953, 3102.
- 85) R. Robinson, "The Structural Relations of Natural Products",
The Clarendon Press, Oxford (1955), S.41.
- 86) E. Leete und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 82, 612 (1960) und
84, 4507 (1962).

- 87) W. B a k e r, W.D. O l l i s, "Developments in the Synth. of Isoflavones", Sci.Proc.Roy. Dublin Soc. 27/6, 119 (1956).
- 88) W. B a k e r, R. R o b i n s o n und N.M. S i m p s o n, J.chem.Soc. (London) 1933, 274, ibid. 1937, 805.
- 89) A. R o b e r t s o n, W.B. W h a l l e y, J.chem.Soc. 1954, 1440.
- 90) F. W e s s e l y und P r i l l i n g e r, Ber. dtsch.chem.Ges. 72, 629 (1939).
- 91) D. L e d n i c e r, G.W. D u n c a n und Mitarb. (Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., USA).
Chem.Ind. (London) 1961, 2098-9, ref. C.A. 57, 3369e (1962).
ibid. 1963, 408-9, ref. C.A. 59, 519d (1963).
- 92) R.L. A u g u s t i n e, J.org.chem. 28, 152 (1963)
D.H.R. B a r t o n, vgl. 69).
W. H ü c k e l, M. M a i e r, F. J o r d a n, W. S e e g e r, Liebigs Ann.Chem. 616, 47 (1958).
K.N. L i e, Diss. Erlangen (1964).
- 93) F.F. B l i c k e, H. R a f f e l s o n, B. B a r n a, J.Amer.chem.Soc. 74, 253 (1952).
- 94) A. S c h ö n b e r g, A. S i n a, J.Amer.chem.Soc. 72, 1611 (1950).
M.M. S i d k y, M.R. M a h r a n, J.org.Chem. 27, 4112 (1962).
- 95) H. G r i s e b a c h in W.D. O l l i s, "Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds", Pergamon Press, Oxford (1961).
- 96) F.E. K i n g, T.J. K i n g, A.J. W a r w i c k, J.Chem.Soc. (London) 1952, 1920.
- 97) D. S w e r n, J.T. S c a u l e n et al., J.Amer.chem.Soc. 67, 1786 (1945). ibid. 62, 2305, 2309 (1940).
- 98) H. S m i t h u, Mitarb., Experientia XX, 8, 418 (1964).

Lebenslauf

Am 9. August 1936 wurde ich, Wolfgang Pauli, als erstes von vier Kindern des Krankenhausdirektors Wilhelm Pauli und seiner Ehefrau Margarete, geb. Heil, in Wuppertal-Elberfeld geboren. Hier erfolgte im Herbst 1942 meine Einschulung in die Volksschule, die ich infolge der Kriegsergebnisse mehrmals wechseln mußte. Im Frühjahr 1947 trat ich in das Städt. Neuspr. Gymnasium - Aue in Wuppertal-Elberfeld ein, das ich bis zur Reifeprüfung im März 1956 besuchte. Anschließend absolvierte ich meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant in der Eichen-Apotheke in Wuppertal-Elberfeld. Im März 1958 legte ich in Düsseldorf die pharmazeutische Vorprüfung ab und begann im Sommersemester 1958 das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen. Im August 1961 bestand ich hier die pharmazeutische Staatsprüfung. Nach einhalbjähriger Kandidatenzeit, in der ich zwei Monate in der Wichlinghauser-Apotheke in Wuppertal-Wichlinghausen und vier Monate in der Gustav-Adolf-Apotheke in Zirndorf beschäftigt war, arbeitete ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft seit April 1962 im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Professor Dr. O. D a n n. Ab Juli 1963 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Am 24. August 1963 heiratete ich Fräulein Christa Arnold aus Pirmasens.

ooOoo

Fotodruck

- Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 -